



Universitetet
i Stavanger

FAKULTET FOR UTDANNINGSVITENSKAP OG HUMANIORA

MASTEROPPGAVE

Studieprogram: Idrettsvitenskap	Vårsemesteret, 2023
Forfatter: Martin Tronstad Schau	
Veileder: Håvard Myklebust	
Tittel på masteroppgaven: Kardiorespiratorisk kapasitet blant individer behandlet med perkutan koronar intervensjon for koronar arterie sykdom versus friske individer: Ett tverrsnittstudie målt med kardiopulmonal test	
Engelsk tittel: Cardiorespiratory capacity in individuals treated with percutaneous coronary intervention for coronary artery disease versus healthy individuals: A cross-sectional study measured with cardiopulmonary test	
Emneord: CAD, PCI, CPET, kardiorespiratorisk kapasitet, $\dot{V}O_{2peak}$, troponin, watt, NEEDED	Antall ord: 20916 Antall vedlegg/annet: 1 Stavanger, Hillevåg 31/5/2023

Sammendrag

Bakgrunn: Koronararteriesykdom kan føre til redusert fysisk kapasitet på grunn av aterosklerose og iskemi, som fører til redusert blodsirkulasjon og oksygentilførsel til arbeidende muskler og hjertet. Perkutan koronar intervensjon er vanlig behandlingsmetode for koronararteriesykdom, som tar sikte i å forbedre symptomer og redusere iskemi som kan påvirke kardiorespiratorisk kapasitet.

Hensikt: Oppgavens hensikt var å undersøke om individer behandlet med perkutan koronar intervensjon for koronararteriesykdom kan sidestilles i kardiorespiratorisk kapasitet med friske individer uten kardiovaskulære sykdommer, eller om behandlede individer fremdeles har redusert kardiovaskulær kapasitet. Dette ble målt i kardiopulmonal test med trappetrinnsprotokoll.

Metode: Denne oppgaven brukte ett tverrsnittsdesign, og inkluderte to grupper. Den ene gruppen bestående av tidligere behandlet koronararteriesykdom individer (n = 16), og den andre en kontrollgruppe bestående av friske individer uten kardiovaskulære sykdommer (n = 21). Deltakerne gjennomførte en kardiopulmonal test med trappetrinnsprotokoll, hvor de syklet på en ergometersykkel med gradvis økende belastning til utmattelse. Maksimalt oksygenopptak ($\dot{V}O_{2peak}$) og andre relevante variabler ble målt. Blodprøver og blodtrykkmålinger ble også gjennomført både før og etter test.

Resultater: Denne oppgaven viste at individer tidligere behandlet for koronararteriesykdom hadde moderat lavere $\dot{V}O_{2peak}$ sammenlignet med kontrollgruppen. I tillegg var det en tendens til lavere O_2 puls ved høyere arbeidsbelastning, og en tendens til høyere diastolisk blodtrykk før maksimal test. Utover dette var det ingen statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene ved submaksimalt oksygenopptak, hjerterefrekvens, maksimal aerobisk power, troponin konsentrasjoner eller post-test blodtrykk.

Konklusjon: Resultatene kan indikere at individer tidligere behandlet for koronararteriesykdom kan ha noe redusert kardiorespiratorisk kapasitet sammenlignet med friske individer uten kardiovaskulære sykdommer, selv etter behandling. Denne konklusjonen var basert på statistisk signifikant forskjell i $\dot{V}O_{2peak}$ mellom gruppene.

Nøkkelord: CAD, PCI, CPET, $\dot{V}O_{2peak}$, troponin, watt, NEEDED

Abstract

Background: Coronary artery disease can lead to reduced physical capacity due to atherosclerosis and ischemia, which restricts blood circulation and oxygen supply to working muscles and the heart. Percutaneous coronary intervention is a common treatment for coronary artery disease to alleviate ischemia, and improve symptoms that can impact cardiorespiratory capacity.

Objective: The objective of this thesis was to examine whether individuals treated with percutaneous coronary intervention for coronary artery disease can be equated in terms of cardiorespiratory capacity to healthy individuals without cardiovascular diseases. This was measured using a cardiopulmonary test with a staircase protocol.

Methods: This thesis employed a cross-sectional design and included two groups. One group consisted of previously treated coronary artery disease individuals ($n = 16$), and the other a control group comprised of healthy individuals without cardiovascular diseases ($n = 21$). Participants underwent a cardiopulmonary test with a staircase protocol, cycling on an ergometer bike with gradually increasing load. Maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) and other relevant parameters were measured. Blood samples and blood pressure measurements were also conducted before and after the test.

Results: The main findings indicates that previously treated coronary artery disease individuals had moderately lower $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ compared to the control group. Additionally, there was a tendency towards lower O_2 pulse at higher workloads and a tendency towards higher diastolic blood pressure prior to the maximum test. However, no statistically significant differences were observed between the groups in terms of submaximal oxygen uptake, heart rate, maximal aerobic power, troponin concentrations, or post-test blood pressure.

Conclusion: The results indicate that previously treated coronary artery disease individuals may exhibit slightly reduced cardiorespiratory capacity compared to healthy individuals without cardiovascular diseases, even after percutaneous coronary intervention treatment. This conclusion was supported by a statistically significant difference in $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ between the groups.

Keywords: CAD, PCI, CPET, $\dot{V}O_{2\text{peak}}$, troponin, watt, NEEDED

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	2
Operasjonelle definisjoner	7
1 Innledning.....	9
1.1 Problemstilling	11
2 Teori	12
2.1 Energimetabolisme	12
2.2 Det kardiovaskulære systemet	13
2.3 Koronararterie sykdom.....	15
2.4 Risikofaktorer for koronar arteriesykdom	15
2.5 Behandling av CAD	16
2.5.1 Restenose.....	17
2.6 Respirasjonssystemet.....	18
2.7 Maksimalt oksygenopptak.....	20
2.7.1 Estimeringer av maksimal intensitet	21
2.7.2 Indirekte kalorimetri.....	23
2.7.3 Gullstandarden innen måling av indirekte kalorimetri	24
2.8 Fysisk prestasjon og CAD.....	24
2.9 Troponinens rolle i muskelaktivitet.....	25
2.9.1 Troponin som biomarkør for hjerteskade	26
2.10 Tidligere NEEDED studier.....	28
3 Metode.....	32
3.1 Design.....	32
3.2 Utvalg	32
3.2.1 Inkluderingskriterier	33
3.2.2 Ekskluderingskriterier	33
3.2.3 Rekruttering av deltakerne.....	34
3.3 Hovedprosjektet NEEDED Diagnostics (2021)	34

3.4	Etiske vurderinger, risikoanalyse og tiltak	36
3.4.1	Anonymisering av deltakerne.....	38
3.5	Prosedyrer for datainnsamling.....	38
3.5.1	Testprotokoll for CPET	39
3.6	Instrumenter og målinger	40
3.6.1	Målemetoder og kalibrering av utstyr	40
3.6.2	Måling av hjerteaktivitet.....	43
3.6.3	Blodprøver.....	43
3.7	Søkeprosess for litteratur og fagstoff	43
3.8	Databehandling og statistisk analyse.....	44
3.8.1	Normalfordeling	45
3.8.2	Manglende data	46
3.9	Validitet og reliabilitet.....	46
4	Resultater.....	48
4.1	Maksimal aerob power	48
4.2	Submaksimalt oksygenopptak	48
4.2.1	Stigningstall av submaksimalt oksygenopptak normalisert for kg	49
4.3	Høyeste målte oksygenopptak.....	50
4.4	Hjertefrekvens	51
4.5	Logaritme av troponin	52
4.6	Systolisk og diastolisk blodtrykk.....	53
4.7	Oksygenpuls normalisert for kroppsvekt.....	53
4.8	Korrelasjoner av variabler mellom gruppene	55
5	Diskusjon.....	57
5.1	Høyeste målte oksygenopptak	57
5.2	Styrker og svakheter	59
5.3	Praktiske implikasjoner	70
6	Konklusjon	72

7	Referanser.....	73
8	Vedlegg	86
8.1	Vedlegg 1 - Infoskriv til deltakerne for deltakelse til prosjektet «NEEDED Diagnostics 2021»	87

Operasjonelle definisjoner

ATP	Adenosintrifosfat er en kjemisk energikilde som er involvert i alle energikrevende prosesser i hele kroppen (McArdle et al., 2015).
CPET	«Cardiopulmonal Exercise Test», kardiopulmonal belastningsundersøkelse er en test for å kartlegge fysiologiske responser av både hjertet og lungene i målinger som oksygenopptak (O_2), karbondioksid (CO_2), hjertefrekvens (HF slag/min), blodtrykk, EKG (Marcin et al., 2021; Thirapatarapong et al., 2014).
BBB	«Breath By Breath», pust til pust maske som ble brukt for måling av indirekte kalorimetri under CPET (Hans Rudolph 7450 V2 series, Hans Rudolph inc., Kansas USA).
$\dot{V}O_2$	Tidsderivert volum av oksygenopptak (ml / min)
$\dot{V}CO_2$	Tidsderivert volum av karbondioksid (ml / min)
$\dot{V}O_{2peak}$	Den høyeste verdien av målt oksygenopptak (ml / min)
HF	Hjertefrekvens (slag / min)
MAP	Maximal Aerobic Power (Watt)
RPE	«Rating of Percieved Exertion», et kvantitativt mål for selvstendig vurdering av opplevd anstrengelse (Williams, 2017).
CAD	«Coronaryartery disease», koronararterie sykdom forårsaket av oppbygget kolesterolplakk i en eller flere koronararterier som omringer hjertet, og reduserer blodsirkulasjonen (Sanchis-Gomar et al., 2016)
Aterosklerose	Aterosklerose er en gradvis oppbygning av plakk i blodårene som langsomt fører til at arteriene blir smalere, og kan utvikle seg til å redusere oksygenrikt blod til vev og vitale organer (Lakka et al., 2001).
Iskemi	Iskemi oppstår dersom oksygentilførselen er lavere enn oksygenbehovet fra vev eller organer. Graden av iskemi er i sammenheng med aterosklerose (Boyette & Manna, 2023; Patterson et al., 2021).

PCI	«Percutaneous coronary intervention», Perkutan koronar intervensjon er den mest brukte behandlingsmetoden for individer diagnostisert med CAD, og behandlinger reduserer eller eliminerer symptomene for CAD (S. Q. Khan & Ludman, 2022; W. Khan et al., 2012; Mashayekhi et al., 2017).
ISR	«In stent restenosis», er et tilbakefall av iskemi og er innsnevring av arterien som tidligere er behandlet med PCI
Revasculering	Repetering av behandling for CAD individer som har fått iskemi, og tilbakefall av diagnosen som tidligere var behandlet med PCI (Simoons & Windecker, 2010).
cTn	«Cardiac troponin», proteinet troponin som befinner seg i hjertemuskulaturen (Paana et al., 2019).
NEEDED	«the North Sea Race Endurance Exercise Study»
CI	«Confidence intervall», konfidensintervall
mmHg	Millimeter kvikksølv for blodtrykksmålinger

1 Innledning

Kardiovaskulære sykdommer (CVD) er en fellesbetegnelse for grupper av sykdommer som rammer hjerte- og karsystemet, og spesielt reduserer blodsirkulasjonen til viktige organer som hjerte eller hjernen (Ariansen et al., 2014; WHO, 2021). Globalt var sykdommen den ledende dødsårsaken til omtrent 18 millioner mennesker i 2019 (WHO, 2021). I Norge er også CVD en utbredt sykdom der nærmere 200 000 mennesker blir innlagt på sykehus hvert år, og omtrent 1,2 millioner mennesker benytter medisiner for å forebygge sykdommen (Ariansen et al., 2014). Kardiovaskulære sykdommer som rammer karsystemet og blodårene blir i mange tilfeller omtalt som koronar hjertesykdom (CHD) eller koronar arteriesykdom (CAD) (Alias & Reddi, 2021). Koronar arteriesykdom utvikler seg i hovedpulsårene som omringer hjertet, og disse blodårene forsyner hjertet med oksygen- og næringsrikt blod (Alias & Reddi, 2021; W. Khan et al., 2012). Dersom kolesterolplakk over tid bygges opp i blodåreveggen i koronararteriene, også kalt aterosklerose, vil dette redusere blodsirkulasjonen til hjertet, og videre lede til diagnosen CAD (Alias & Reddi, 2021; W. Khan et al., 2012).

Aterosklerose tetter blodårene på en slik måte at hjertet vil ha redusert tilgang på oksygen, og dette kalles iskemisk hjertesykdom (Alias & Reddi, 2021; Ariansen et al., 2014).

Sirkulasjonen av oksygen til og fra metaboliserende vev, gassutvekslingen samt opptaksevnen til arbeidende muskler kan redusere og forsinke oksygen kinetikken for dem som lider av CAD (Pavia et al., 1999). Iskemi vil føre til en lavere treningskapasitet og oksygenopptak ($\dot{V}O_2$), samt en brattere hjertefrekvens rate ved submaksimalt arbeid (Pavia et al., 1999; Thirapatarapong et al., 2014; Yamamoto et al., 2016). Aterosklerose vil spesielt redusere den kontraktile funksjonen i venstre ventrikelkammer, og dette vil føre til redusert venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon som betyr at hjertet pumper mindre blod enn det kroppen trenger (Boyette & Manna, 2022; Patterson et al., 2021). Under fysisk aktivitet, og ved økende ytre belastning, vil redusert ventrikel ejeksjonsfraksjon føre til en større forskjell mellom forsyning og etterspørsel av oksygenrikt blod i arbeidende muskler (Patterson et al., 2021). Dette kan redusere fysisk kapasitet, og prestasjon under en CPET.

Et behov for oksygen som overgår forsyningen av blod vil lede til iskemi (Patterson et al., 2021). Iskemi vil påvirke de metabolske energidannende prosessene i arbeidende muskler slik at arbeidet går fra aerobt til anaerobt, og på grunn av hjertets kontraktile begrensinger vil dette redusere kardiovaskulær prestasjon (Boyette & Manna, 2022; Patterson et al., 2021). Fysisk kapasitet og kardiovaskulær prestasjon er derfor lavere blant individer med CAD

sammenlignet med individer uten denne sykdommen, og årsaken til dette kan være sykdommen i seg selv og redusert ventrikkelfraksjon (Marcin et al., 2021).

Innen moderne medisinsk forskning har det vært stor utvikling av metoder for behandling av CAD der hovedfokus har vært på langvarig stabilitet av sykdommen (Carbone et al., 2022; Wiebe et al., 2014). Den vanligste metoden for behandling av CAD er angioplasti, også kalt perkutan koronar intervensjon (PCI) (S. Q. Khan & Ludman, 2022). Behandling av CAD med PCI kan enten være metal stenting eller medikamentfrigjørende stent (DES), der DES ofte er den anvendte metoden de siste 15 årene (Abdullah et al., 2017; Khan & Ludman, 2022; W. Khan et al., 2012; Mashayekhi et al., 2017; Schmidt et al., 2018; Wiebe et al., 2014).

Kardiorespiratorisk prestasjon kan måles på mange måter, og måling av oksygenopptak med indirekte gassanalyse i en kardiopulmonal test (CPET) er antatt til å være den beste metoden (Jørgensen et al., 2009; Letnes et al., 2018; Marcin et al., 2021; Åstrand et al., 2003). CPET er en målemetode som estimerer kardiorespiratorisk prestasjon gjennom volummålinger av utåndet luft (oppgett pr minutt) og endringer av oksygen- (O_2) og karbondioksid- (CO_2) innhold i utåndet luft sammenlignet med luften i rommet (Mezzani, 2017). Kardiovaskulær prestasjon kan defineres som evnen til supplering av O_2 fra det respiratoriske- og sirkulasjonssystemets til arbeidende muskler under fysisk aktivitet, og effektiviteten av opptaksevnen til musklene (Albouaini et al., 2007). Kardiovaskulær prestasjon kan måles med maksimalt oksygenopptak ($\dot{V}O_{2maks}$) eller den høyeste verdien for oppnådd oksygenopptak ($\dot{V}O_{2peak}$) (Jang et al., 2020). Det har blitt påvist betydelig svekkelse i fysisk kapasitet og prestasjon i CPET mellom individer med CAD sammenlignet med kontrollgruppe uten kardiovaskulære sykdommer (Britton et al., 2012).

Fysisk kapasitet er kjent for å bli redusert på grunn av CAD som følge av aterosklerose som fører til iskemi, som betyr at det er redusert blodsirkulasjon og oksygentilførsel til arbeidende muskler og hjerte (Alias & Reddi, 2021; Ariansen et al., 2014; Boyette & Manna, 2023; Britton et al., 2012; Marcin et al., 2021; Patterson et al., 2021; Pavia et al., 1999; Thirapatarapong et al., 2014; Yamamoto et al., 2016). Individer som behandles for CAD blir ofte behandlet med PCI, og denne metoden skal redusere iskemi samt forbedre symptomer som kan påvirke kardiorespiratorisk kapasitet (Abdullah et al., 2017). Det er funn av signifikante forbedringer av kardiorespiratorisk kapasitet og prestasjon, deriblant submaksimalt $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ blant individer som er behandlet for CAD med PCI sammenlignet med individer med CAD uten PCI behandling (Adachi et al., 2000; Barmeyer & Meinertz, 2002; Inbar et al., 2008; Klainman et al., 1998; Mashayekhi et al., 2017).

Derimot, utifra søk etter relatert forskning er det mangel på studier som undersøker om PCI behandlingen sidestiller individer med CAD og friske individer i en CPET, eller om de fremdeles har redusert kardiovaskulær kapasitet og prestasjon.

1.1 Problemstilling

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke om tidligere PCI behandlede CAD individer kan sidestilles med friske individer i kardiorespiratorisk kapasitet, eller om behandlede individer fremdeles har redusert kardiorespiratorisk kapasitet. Kardiorespiratorisk kapasitet ble målt i en CPET med trappetrinnsprotokoll.

2 Teori

I denne delen av oppgave vil det komme teoretiske emner som er i tråd med oppgavens problemstilling og forskningsområde. Teoretiske emner som fysiologi, hjertets betydning for fysisk aktivitet, målemetoder for fysisk prestasjon og troponin vil bli beskrevet i dette kapitlet.

2.1 Energimetabolisme

Alle levende organismer trenger energi for å kunne utføre handlingsbaserte bevegelser, eller autonome bevegelser som hjertets pumpeevne. For å kunne utføre en bevegelse må næringsstoffene karbohydrater, fett og proteiner nedbrytes, og da kan produktet brukes som energikilde. Energikilden fra nedbrytning av næringsstoffer er lagret på et cellulært nivå, og blir brukt i alle kroppsfunksjoner. Dette energirike stoffet kalles adenosintrifosfat (ATP) (Mtaweh et al., 2018). Den kjemiske strukturen til ATP består av adenin, et ribose sukker, og tre seriebundet fosfationer (Dunn & Grider, 2022). For at kroppen og musklene skal omsette ATP kreves det at det er tilstrekkelig med oksygen tilstede. Syntesen for å utnytte ATP finner sted i mitokondriene, og disse befinner seg i muskelfibercellene. Det blir dannet omtrent 32 ATP molekyler per glukose molekyl (Dunn & Grider, 2022). Dersom oksygen er til stede vil nedbrutt glukose eller fettsyrer gjennomgå en serie av kjemiske reaksjoner i sitronsyresyklusen, også kalt krebssyklusen for å danne ATP. Produktet fra krebssyklusen vil videreføres til oksidativ fosforylering som er det siste leddet i den metabolske prosessen for dannelse av energikilden ATP (McArdle et al., 2015). For at næringsstoffene skal syntetiseres i krebssyklusen og oksidativ fosforylering må det være tilstrekkelig med oksygen. Mengden oksygen som er tilstede er avhengig av evnen til det respiratoriske - og kardiovaskulære systemet for transport av nødvendig oksygen (Hargreaves & Spriet, 2020). I produksjonen av ATP vil den oksidative fosforylering bruke $\geq 95\%$ av oksygenet som det respiratoriske systemet leverer og sirkulerer (Wilson, 2013). Dersom oksygen er tilstrekkelig og konstant tilgjengelig vil produksjonen av ATP i den oksidative fosforylering øke med > 100 gangen i overgangen fra hvile til maksimal intensitet, og en slik overgang i intensitet kan være en 100 meter sprint (Wilson, 2013). Dersom oksygen ikke er tilstede (anerobisk) vil syntetiseringen av glukose avgi færre ATP, og danne laktat som et biprodukt. Denne syklusen kalles substrat nivå fosforylering, også kalt glykolyse (Hargreaves & Spriet, 2020). Glykolysen vil ha en raskere produksjon av ATP, men i lavere kvantum sammenlignet med den aerobisk syntesen som tar lengre tid og produserer et større kvantum ATP (Hargreaves & Spriet, 2020). I en fysisk aktivitet er det intensiteten og varigheten som bestemmer hvilket næringsstoff som blir anvendt for å danne ATP. Dersom arbeidsintensiteten er lav vil det være tilstrekkelig med

oksygen til stedet, og arbeidet vil foregå aerobisk. Produksjon av ATP fra næringsstoffene vil da foregå gjennom krebssyklusen, og den oksidative fosforlyring. Syntetisering av karbohydrater vil være den primære kilden til dannelsen av ATP ved høyere intensitet under aerobt arbeid, sammenlignet med lavere intensitet (60-65% VO_{2maks}) hvor da fett oksidering er kilden til ATP dannelse (Neupane et al., 2019).

For at ATP skal kunne brukes som energikilde må den kjemiske strukturen brytes, og dette gjør at energien som seriebinder tre fosfationer blir til to fosfationer (Dunn & Grider, 2022; Hargreaves & Spriet, 2020). Når denne energibindingen mellom fosfationene brytes f.eks. i en muskelkontraksjon, forvandles ATP til adenosindifosfat (ADP). Herfra vil tilstedeværelsen av oksygen avgjøre hvilken syntese den energiløse ADP må igjennom for å bli omgjort til energifylte ATP. I glykosen vil ADP pluss ett fritt kreatinfosfat omgjøres til ATP pluss kreatin (Neupane et al., 2019). I den oksidative fosforlyring vil glukose + 6 O_2 + 36 ADP bli omgjort til 6 CO_2 + 6 H_2O + 36 ATP (Dunn & Grider, 2022).

For å drive med aktivitet er det essensielt med kontinuerlig tilgang til ATP, eller dannelsen av ATP under aktivitet slik at musklene kan opprettholde sin kontraktile funksjon (Neupane et al., 2019). Som energikilde blir ATP brukt for både aktivitet som er kortvarige og eksplosive som varer i noen sekunder, eller i langvarige aktiviteter som varer i opptil flere timer (Hargreaves & Spriet, 2020). For langvarig aktivitet vil de intramuskulære lagrene for ATP være for små (~5mmol / kg), og på grunn av dette så vil ikke den kontraktile aktiviteten i musklene opprettholdes (Hargreaves & Spriet, 2020).

2.2 Det kardiovaskulære systemet

Det kardiovaskulære systemet består av hjertet (kardio) og blodåresystemet (vaskulære). Det kardiovaskulære systemet er et intrikat nettverk av blodårer som skal forsyne vev og andre vitale organer i kroppen med blod som inneholder oksygen og næring (Boyette & Manna, 2023). Det kardiovaskulære systemet består av fire sentrale komponenter; en pumpe som kontinuerlig forsyner kroppen med blod gjennom tilkobling til de andre tre komponentene, et høytrykks bloddistribuerings nettverk, overføring- og utvekslingssystem og et lavtrykks nettverk for retur av blod (McArdle et al., 2015).

Hjertet er pumpen i det kardiovaskulære systemet som kontinuerlig forsyner kroppen med oksygenrikt og næringsrikt blod gjennom det arterielle blodårenettverket. Hjertet deles inn i to separate deler som opererer i serier med ulike arbeidsoppgaver, hvor den ene siden er arterielt og den andre er venøst (Katz, 2011; McArdle et al., 2015). Den arterielle delen av hjertet

mottar og forsyner kroppen med oksygenrikt blod, og den venøse delen av hjertet mottar oksygenfattig blod fra kroppen. Hjertet er totalt delt inn i fire kammer hvor to er øvre forkammer (atrium) og to er nedre hovedkammer (ventrikkel). Høyre atrium mottar venøst blod fra kroppen kalt det systemiske sirkulasjonssystemet via en vene, og høyre ventrikkel pumper blodet via en pulmonalarterie blodåre til lungene som er kalt det pulmonale sirkulasjonssystemet (Katz, 2011; McArdle et al., 2015). Venstre atrium mottar oksygenrikt blod fra det pulmonale sirkulasjonssystemet, og blodet føres videre til venstre ventrikkelkammer som pumper det videre til det systemiske sirkulasjonssystemet via hovedpulsåren aorta (Katz, 2011; McArdle et al., 2015). Mengden oksygen som hjertet trenger for å opprettholde optimal funksjon kalles myokardielt oksygenbehov, og myokardielt oksygen blir forsynt via koronararteriene som omringer hjertet (Boyette & Manna, 2023). Når kroppen fungerer innenfor optimale fysiologiske forhold, vil det være en balanse mellom hjertets forbruk av oksygen og forsyning av oksygen (Boyette & Manna, 2023). Hjertet kan kun fungere med kontinuerlig forsyning av tilstrekkelig mengde oksygen, og på denne måten kan den oksidative metabolismen i hjertet fungerer optimalt (Katz, 2011).

Sirkulasjonssystemet forsyner kroppen med oksygen og næring via blodet, og det transporterer også bort metabolsk avfall fra de samme cellene (Thomas & Sumam, 2016). Det er tre hovedtyper av blodårer. Arteriene som forsyner kroppen med oksygenrikt blod og næring, kapillærene hvor det oppstår overførsel av blod, vann og andre kjemikalier mellom vev, og venene som fører blod tilbake fra kapillærene til hjertet (Thomas & Sumam, 2016). Det arterielle systemet forsyner kroppen med oksygenrikt blod via tjukke arterier som ligger nærmest hjertet, og videre ut til tynnere arterier kalt arterioler (McArdle et al., 2015). I disse blodårene er det ingen gassutveksling på grunn av tykkelsen. Arteriolene forgreines videre til tynnere og mindre blodårer kalt kapillærer, og det er i disse blodårene det oppstår en utveksling av gasser og næringsstoffer til cellene (McArdle et al., 2015). Det venøse systemet er et nettverk av blodårer som returnerer oksygenfattig blod og metabolsk avfall fra cellene i kroppen, og tilbake til hjertets høyre atrium (McArdle et al., 2015). Sirkulasjonssystemet sørger for at cellene i kroppen får tilstrekkelig med oksygen og næring til metabolismen, og det fjerner metabolsk avfall slik at kroppen fungerer optimalt og er i homeostase (Tretter, 2022). Dersom kroppen og cellene er i homeostase betyr det at oksygenforbruket ikke overgår oksygenforsyningen, og den oksidative fosforylering blir anvendt (Tretter, 2022).

2.3 Koronararterie sykdom

Kardiovaskulær sykdom kan ramme både muskulaturen i hjertet, samt hjertets - og hjernens blodårer, men sykdommen kan også oppstå i andre blodårer i kroppen som da faller under dette samlebegrepet (Olvera Lopez et al., 2023). Kardiovaskulær sykdom som rammer blodårene i hjertet kan enten redusere effektiviteten av hjertets funksjon, eller redusere blodsirkulasjonen i hjertet slik at oksygen og næring både til hjertet og kroppen generelt blir redusert (Sanchis-Gomar et al., 2016). Koronararterie sykdom (CAD) er et begrep under kardiovaskulære sykdommer. Sykdommen CAD rammer koronararteriene som omringer hjertet, og er en stor årsak til død samt redusert livskvalitet innenfor fysisk, psykisk og i sosial sammenheng (Sanchis-Gomar et al., 2016). Omtrent halvparten av individer som diagnostiseres med CAD vil få en asymptotisk lidelse som betyr at individet ikke opplever symptomer som f.eks. brystmerter, hjertebank eller tungpusthet (Ferket et al., 2011; Sanchis-Gomar et al., 2016).

Utviklingen av CAD foregår i koronararteriene som omringer hjertet, og disse blodårene supplerer hjertet med blod og næring (Alias & Reddi, 2021). Individer som er diagnostisert med CAD vil ha blodårer som i ulike grader er tettet med plakk, og over tid kan blodårene tettes fullstendig (Alias & Reddi, 2021; Gander et al., 2015). Oppbygningen av plakk i blodårer kalles aterosklerose. Dersom aterosklerose utvikler seg over tid, vil det redusere blodsirkulasjonen til hjertets, og dette vil redusere pumpekapasitet og funksjonen til hjertet (Alias & Reddi, 2021). Dersom koronararteriene i hjertet tettes totalt som følge av alvorlig aterosklerose, kan det føre til hjerteinfarkt eller hjertestans.

2.4 Risikofaktorer for koronar arteriesykdom

Risikofaktor kan defineres som en målbar enhet eller karakteristika som er assosiert med en økt frekvens for dannelse av en sykdom (Brown et al., 2023). Risikofaktorer kan være en signifikant individuell indikator som kan predikere økt sannsynlighet for utvikling av CAD (O'Donnell & Elosua, 2008).

Det finnes mange risikofaktorer som kan øke sjansen for CAD, hvor noen faktorer kan kontrolleres og andre ikke (Hajar, 2017). Risikofaktorer som kan kontrolleres er blant annet høyt blodtrykk, røyking, høyt kolesterol, fedme, diabetes type 2, inaktivitet, stress og usunt kosthold (Gander et al., 2015; Hajar, 2017). Faktorene som ikke kan kontrolleres er kjønn, alder, genetikk og historie av sykdom i familien (Arts et al., 2014; Roeters van Lennep et al., 2002). Omtrent halvparten av årsakene til utvikling av CAD er assosiert med genetikk (Alias

& Reddi, 2021). Fedme, overvekt og røyking er årsaken til omtrent 20% til 36% av diagnosene (Alias & Reddi, 2021). Den vanligste risikofaktoren for utvikling av CAD er høye verdier av kolesterol i blodårene (Brown et al., 2023). Akkumulering av plakk i blodårene sees i sammenheng med høye nivåer av kolesterolet lavtetthets lipoprotein (LDL-C) (Hajar, 2017). Sirkulering av LDL-C i blodet vil avlegge plakk i blodåreveggen, slik at aterosklerose over tid kan utvikle seg. Menn er mer utsatt for utviklingen av CAD sammenlignet med kvinner i samme alder (Brown et al., 2023). Kardiovaskulære sykdommer i familiehistorien er også en risikofaktor for utvikling av CAD. Individuer som har et familiemedlem som har hatt kardiovaskulær sykdom før 55 år, har større sjanse for å utvikle CAD (Brown et al., 2023). Sannsynligheten for å utvikle CAD øker spesielt dersom tidligere menn i familien har hatt kardiovaskulære sykdommer (Brown et al., 2023; Hajar, 2017). Fedme er en risikofaktor for utvikling av CAD, og er tett knyttet opp mot flere risikofaktorer som økt blodtrykk og økte mengde LDL-C i blodet (Brown et al., 2023; Hajar, 2017).

Høyt blodtrykk, også kalt hypertensjon er en risikofaktor. Hypertensjon kan være et biprodukt fra flere risikofaktorer som inaktivitet, røyking, diabetes, høyt kolesterol eller fedme (Alias & Reddi, 2021). I utviklingen av CAD vil blodårene endre strukturen fra å være myke og fleksible til stive og smale. Dette vil resultere i et høyere systolisk blodtrykk og lavere diastolisk blodtrykk (O'Donnell & Elosua, 2008). Blant individer som defineres med ideell kardiovaskulær helse, så burde et sunt, ubehandlet blodtrykk måles til omtrent 120 / 80 millimeter kvikksølv (mmHg) (Lloyd-Jones et al., 2010). Økt systolisk og diastolisk blodtrykk er direkte assosiert med økt risiko for kardiovaskulære sykdommer som CAD (Kannel et al., 1971; Roeters van Lennep et al., 2002). Individuer som måler et blodtrykk 120-139 mmHg / 80-89 mmHg kan være utsatt for hypertensjon i senere alder (Hajar, 2017). Risikoen for utvikling av kardiovaskulære sykdommer dobles for hver 20 verdi på systolisk og diastolisk blodtrykk for individer mellom 40 år og 70 år (Hajar, 2017). Blodtrykkmålinger som systolisk ≥ 160 mmHg og diastolisk blodtrykk ≤ 90 mmHg er assosiert med økt risiko for utvikling av CAD (Roeters van Lennep et al., 2002).

2.5 Behandling av CAD

Forbedringer innen behandling av CAD har ført til en redusert dødelighet av sykdommen (Kandaswamy & Zuo, 2018). Behandlingen av CAD kan gjøres på flere måter, enten ved kirurgisk inngrep eller ved bruk av medisiner (Kandaswamy & Zuo, 2018). Medisiner er mye brukt som behandlingsmetode for individer med CAD, og disse medisinene forhindrer en utvikling av aterosklerose i blodårene. Medisinene kan også redusere kolesterolnivåene, være

blodfortynnende, reduserer blodtrykket, eller øke diameteren på koronararteriene (Simoons & Windecker, 2010).

Revaskulering av koronararteriene er et kirurgisk inngrep som åpner opp de forkalkede og tette blodårene slik at blodsirkulasjonen oppnår sin optimale funksjon (Simoons & Windecker, 2010). Perkutan koronar intervensjon (PCI) er en metode for revaskulering, og er den mest utbredte og bruke metoden for behandling av CAD (Khan & Ludman, 2022). Behandling av CAD med PCI gjennomføres ved å føre inn en kateterballong som skal utvide koronararterien som er innsnevret, og en stent i metallfibernettt implanteres for å opprettholde utvidelsen i blodåren (Khan & Ludman, 2022; W. Khan et al., 2012; Schmidt et al., 2018). Det finnes to typer stent i behandlingen for CAD med PCI, og det er metalstenter (BMS) og en nyere type medikamentfrigjørende stent (DES) (W. Khan et al., 2012). Revaskulering med DES har en signifikant bedre klinisk prestasjon sammenlignet med BMS, og er i dag vurdert som anbefalt metode innen PCI behandling av CAD (W. Khan et al., 2012; Schmidt et al., 2018). Forskjellen mellom stentene er at DES inneholder medikamenter i metallfibre som frigjøres ved innsetting i koronararterien. Disse medikamentene hindrer at blodåreveggen danner nye celler, og at stenten ikke kan kollapse i blodåren (Schmidt et al., 2018).

Prinsippet med å anvende revaskulering av CAD er for å hindre utviklingen av iskemi til hjertet, øke den fysiske kapasiteten, og for å unngå inntaket av medisiner som kan ha bivirkninger (Simoons & Windecker, 2010). Det viser seg at PCI har en bedre effekt på redusering av iskemi sammenlignet med å kun bruke medisiner (Kleven & Hjordemaal, 2018). Individuer som har blitt behandlet med PCI har en signifikant redusert sjanse for dødelighet sammenlignet med bruk av medisiner som behandling, og dette gjelder alle alvorlighetsgrader av CAD (Simoons & Windecker, 2010).

2.5.1 Restenose

Individer som er behandlet med PCI har en sjanse for tilbakefall av aterosklerose og CAD etter behandling, og dette kalles restenose (Buccheri et al., 2016). Restenose defineres som redusert diameter i blodårene på grunn av ny plakkdannelse, eller feil på stenten (Buccheri et al., 2016). Restenose vil redusere diameteren i blodåren, kalt lumen, slik at blodsirkulasjonen reduseres og aterosklerose kan utvikle seg, og da eventuelt lede til iskemi (Buccheri et al., 2016). Dersom man er behandlet med BMS eller DES og får restenose, kalles dette restenose av stent (ISR) (Kokkinidis et al., 2017). ISR er en multifaktoriell årsak til at aterosklerose oppstår igjen i koronararteriene etter en PCI behandling, og da må individet repetere den tidligere behandlingen (W. Khan et al., 2012). Bruken av DES fører til drastisk redusert sjanse

for ISR, og revaskulering i fremtiden (W. Khan et al., 2012). Den kliniske definisjonen for en ISR er en $\geq 70\%$ reduksjon av lumen, tegn på iskemi fra EKG målinger og redusert blodsirkulasjon i koronararterien (Alraies et al., 2017). Individuer som er behandlet med DES vil ha en signifikant reduksjon av sjansen for ISR, men ISR oppstår derimot hos omtrent 10% av individene sammenlignet med BMS som vil ha en 20%-40% sjanse for ISR (Cheng et al., 2019; Hao et al., 2010; Kokkinidis et al., 2017). Risikofaktorer som familiehistorie med CAD, historie av type 2 diabetes, hypertensjon, røyking, alkoholdriking, ≥ 3 stenter, $\geq 30\text{mm}$ lang stent kan være medvirkende i å øke sannsynligheten for ISR innen to år etter behandling (Zhang et al., 2022). Det kan være utfordrende å oppdage ISR blant PCI behandelende individer, og det kreves medisinske undersøkelser. For å avdekke eventuelle komplikasjoner med stenten og potensielt oppdage ISR, må individet gjennom en intravaskulære avbildning, og dette gjøres med en CT undersøkelse med kontrastvæske (Abouelnour & Gori, 2022).

2.6 Respirasjonssystemet

For at mennesker skal kunne bevege seg må muskler kunne kontrahere, og for at musklene skal utføre en kontraksjon trenger de tilførsel av oksygenrikt blod. Respirasjonssystemet består av to hoveddeler, et respiratorisk gassutvekslingssystem og et transportsystem (Kandathil & Chamathy, 2018). Respirasjonssystemet sørger for at O_2 blir transportert og overført til arbeidende muskler, organer, hjernen eller der det er behov samt rense kroppen for metabolsk avfall som CO_2 (Brinkman & Sharma, 2023; McArdle et al., 2015). Vi puster inn atmosfærisk luft som inneholder 20,9% O_2 enten gjennom munn eller nese. Luften blir videre transportert til lungene, før O_2 diffunderes til blodsirkulasjonen og transporteres der det er behov (Brinkman & Sharma, 2023). Biprodukter fra cellulærmetabolisme som CO_2 og andre metabolske avfallsstoffer diffunderer til blodsirkulasjonen, og transporteres til lungene for utånding (Brinkman & Sharma, 2023). Respirasjonssystemets funksjon er dermed å tilføre oksygen der det er behov, og fjerning av metabolske avfallsstoffer fra cellene i kroppen.

Luften som inhaleres blir temperert og filtrert i svelget og fortsetter ned i luftrøret trachea, hvor da luften blir fordelt i to separat lunger via bronki (McArdle et al., 2015). Bronkiene er den øverste delen av lungene, og av det som kalles det pulmonale respiratoriske treet (Kandathil & Chamathy, 2018). Luften fordeles i et nettverk av mindre bronkioler, og ender opp i alveoler (Kandathil & Chamathy, 2018). Lungene inneholder omtrent 600 millioner alveoler, og alveolene er det organet i kroppen som mottar størst mengde blod sammenlignet med andre organer i kroppen (McArdle et al., 2015). Gassutveksling og diffusjon av O_2 og CO_2 finner sted i alveolene som er omringet med både arterielle og venøse kapillærer

(Kandathil & Chamarchy, 2018; McArdle et al., 2015). Gassutvekslingen i alveolene oppstår via diffusjon, og for at gassene skal overføres fra alveolene til blodsirkulasjonen må den igjennom flere tynne lag med membraner og vevstrukturer (Powers & Dhamoon, 2023). Gassutveksling via diffusjon foregår nærmest konstant uavhengig av nivåer for fysisk aktivitet (Powers & Dhamoon, 2023). I følge Ficks lov om diffusjon, så øker gassutvekslingen dersom det enten er økt arealoverflate av membranene, økt trykkforskjeller mellom alveolene og kapillærene eller redusert tykkelse av membranene eller en kombinasjon av alle disse faktorene (McArdle et al., 2015; Powers & Dhamoon, 2023). Gassutvekslingen oppstår i lungene dersom det er trykk- og konsentrasjonsforskjeller mellom alveolkapillærene som inneholder O₂, og vene kappelærene fylt med CO₂. Oksygenredusert blod i venøse kapillærer har et oksygentrykk på omtrent 40 mmHg, og oksygenluften i alveolkapillærene har et trykk på omtrent 100 mmHg (Parkes, 2017; Powers & Dhamoon, 2023; Williams, 1999). Trykkforskjellen vil resultere i diffusjon av oksygen fra alveolene til kapillærene, som da videre transporterer oksygen til det systemiske sirkulasjonssystemet (Parkes, 2017). Trykkforskjellene gjelder også for diffusjon av CO₂, hvor det vil være et overtrykk i venøskapillærene på omtrent 46 mmHg sammenlignet med trykket i alveolene på 40 mmHg. Da vil det oppstå en diffusjon av CO₂ fra venøskapillærene til alveolkapillærene som ekshaleres (Parkes, 2017; Powers & Dhamoon, 2023; Williams, 1999). Muskelen som kontrollerer og regulerer inhalering og ekshalering av luft er mellomgulvet, også kalt diafragma (Amann, 2012). Under svært intensivt arbeid vil diafragma kreve omtrent 15 % til 16 % av $\dot{V}O_{2maks}$ for et godt trent individ, noe som er vesentlig høyere sammenlignet med en utrent person som krever $\leq 10\%$ av $\dot{V}O_{2maks}$ (Amann, 2012).

Et protein som er viktig i prosessen for å transportere gasser i det kardiovaskulære systemet er hemoglobin. Proteinet hemoglobin er det stoffet som er ansvarlig for transport av all O₂ og andre gasser som CO₂ rundt om i kroppen. Hemoglobin har to hovedoppgaver og det er å transportere oksygen fra lungene ut til vev i kroppen, samt retur av metabolske avfallsstoffer som CO₂ (Marengo-Rowe, 2006). Proteinet hemoglobin er festet til de røde blodcellene, slik at økt mengde røde blodceller vil øke konsentrasjonen av hemoglobin (Marengo-Rowe, 2006). I den arterielle blodsirkulasjonen vil hemoglobin ha en sterk tilkobling til O₂ og lav tilkobling til CO₂ samt andre metabolske gasser (McArdle et al., 2015). På den måten vil hemoglobinet i arteriell blodsirkulasjon transportere mest mulig O₂ til der det er behov. I den venøse blodsirkulasjonen så vil tilkoblingen av O₂ og CO₂ til hemoglobin være reversert (Marengo-Rowe, 2006). I det arterielle blodsirkulasjonssystemet transporteres det omtrent

1,34 ml – 1,39 ml med O₂ per gram hemoglobin. Både høye og lave konsentrasjoner av hemoglobin i blodet er assosiert med CAD, men det er uvisst om dette er en direkte kausalitet eller mer en markør for sykdommen (Houghton et al., 2020).

2.7 Maksimalt oksygenopptak

Fysisk kapasitet er en multidimensjonal beskrivelse, og er sammensatt av flere faktorer som blant annet prestasjon og helse (Buttar et al., 2019). Blant faktorer som kan beskrive fysisk kapasitet, er det kardiorespiratoriske systemet vektlagt i form av aerobisk og maksimal aerobisk kapasitet (Buttar et al., 2019). Maksimal kardiorespiratorisk kapasitet er evnen til det kardiovaskulære- og kardiopulmonale systemets i å opprettholde funksjoner under anstrengende trening, eller maksimale fysiske tester (Poole & Jones, 2017).

Kardiorespiratorisk kapasitet og prestasjon kan defineres som evnen til det respiratoriske- og kardiovaskulæresystemets kapasitet til å forsyne kroppen med tilstrekkelig oksygen, og opptaksevnen til skjelettmuskulaturen (Bassett & Howley, 2000; Jang et al., 2020).

Kardiopulmonal testing (CPET) kan estimere kapasiteten til systemer som pulmonale, kardiovaskulære og skjelettmuskulaturen (Albouaini et al., 2007). For å måle kardiorespiratorisk kapasitet og prestasjon er maksimalt oksygenopptakstest ofte benyttet, og kan estimere funksjonen og effektiviteten til ulike systemer (Poole & Jones, 2017). En $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ test kan gi gode estimater for funksjonen til det pulmonalesystemet, kardiovaskulæresystemet, transporteringen av oksygenrikt blod, opptaksevnen til musklene og utnyttingsgraden i de arbeidende musklene (Poole & Jones, 2017).

$\dot{V}O_{2\text{maks}}$ er et kvantitativt mål på maksimalt oksygenopptak, og er en linær økning av oksygeninntaket. $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ blir begrenset av det kardiorespiratoriske systemets evne til å ikke tilstrekkelig forsyne med oksygen til arbeidende muskler, og hvor god opptaksevne av oksygen fra blodet det er i de arbeidende musklene (Albouaini et al., 2007; Bassett & Howley, 2000; Jang et al., 2020). Den maksimale mengden oksygeninntak som måles under en CPET belastningstest er $\dot{V}O_{2\text{maks}}$, og $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ er oppnådd dersom oksygenverdiene ikke stiger ettersom arbeidsbelastning øker (Buttar et al., 2019; Smirmaul et al., 2013). En god indikator på sannsynligheten for å utvikle kardiovaskulære sykdommer kan være $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ måling. En person som har lave målinger av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$, vil være mer utsatt for utviklingen av kardiovaskulære sykdommer som CAD sammenlignet med en person som har høyere $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Buttar et al., 2019).

Forsyningen av oksygen via det kardiovaskulære systemet er sett på som en stor begrensende faktor for målinger av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Bassett & Howley, 2000). Fick ligningen beskriver fysiologiske variabler som bidrar til å påvirke $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ målinger. I en CPET for målinger av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ kan Fick ligningen uttrykkes som følgende; $\dot{V}O_{2\text{maks}} = (SV * HF_{\text{maks}}) * (A-V O_2 \text{ diff.})$ (Albouaini et al., 2007). «SV» representerer hjertets slagvolum (ml / slag), og «A-V O₂ diff.» er forskjellen i mengden oksygen, også kalt oksygenmetning mellom arterielt og venøst blod. Ficks ligningen for $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ uttrykker et individs evne til å oppta, transportere og bruke oksygen. $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ ofte normalisert for kroppsvekt, og uttrykkes som ml O₂/kg/min på grunn av fordelene ved økt kroppsvekt (Albouaini et al., 2007).

Et populært konsept i vurdering av oppnådd $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ under en trinnvis fysisk test, er oppnåelsen av et oksygenplatå (Poole & Jones, 2017; Smirmaul et al., 2013). Et oksygenplatå blir oppnådd dersom arbeidsbelastningen øker trinnvis helt til oksygenopptaket ikke lengre øker (Day et al., 2003). Hill & Lupton (1923) utforsket dette konseptet for 100 år siden, hvor de foreslo at dersom oksygenopptaket ikke økte i en fysisk trinnvis test, og et oksygenplatå var oppnådd, ble dette en estimering av kapasiteten til det kardiovaskulære systemet. Konseptet oksygenplatå utforsket av Hill & Lupton (1923) brukes fremdeles i moderne forskning i målinger av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Poole & Jones, 2017; Smirmaul et al., 2013).

2.7.1 Estimeringer av maksimal intensitet

Energikravet for arbeidende muskler øker dersom den ytre belastninger øker, og det er flere variabler som kan estimere om et individ har oppnådd maksimal intensitet. Variabler som bidrar til å estimere oppnådd $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ er HF maks, respiratorisk utvekslings ratio (RER), BORG skala og laktatmålinger (Poole & Jones, 2017; Smirmaul et al., 2013).

Verdiene for RER er forholdet mellom volumet av CO₂ produksjon fra kroppen, og volumet av O₂ konsumert under en CPET (FARINATTI et al., 2016). Denne RER verdien mellom gassforholdene under en CPET kan indikere om metabolismen i kroppen arbeider aerobisk eller anerobisk (FARINATTI et al., 2016). Verdiene for RER kan fremstilles systematisk i en CPET, og er et produkt av VCO₂ dividert med konsumert VO₂. Et gjennomsnittlig menneske har RER verdi på omtrent 0,8 ved hvile, med forbehold om individuelle variasjoner, og dette indikerer at individet har en normal respiratorisk funksjon (Goedecke et al., 2000). En RER verdi på omtrent 1,0 vil være anerobisk terskel, og en økning over dette vil føre til at kroppen går fra aerobisk metabolisme til anerobisk metabolisme. Økning av RER > 1,0 fører til økende konsentrasjon av laktat i arbeidende muskler. Under en maksimal CPET vil RER verdien gradvis øke i lag med den ytre belastningen, og oppnå en peak på omtrent 1,2 eller ≥

1,10, men her vil det også være individuelle variasjoner (FARINATTI et al., 2016; Goedecke et al., 2000). I en maksimal CPET vil post test RER verdi være en god indikator for den fysiske anstrengelsen, og intensiteten på testen.

Borg skala for opplevd anstrengelse (RPE) er en måte for å måle individuelle opplevelser av intensitet i fysisk aktivitet, eller maksimale tester (Williams, 2017). Vurdering av RPE er ofte brukt som et kvantitativt mål innen helse, sport og spesielt treningstester som en maksimal CPET (Williams, 2017). Skalaen kan brukes som et estimat for opplevd anstrengelse ofte sett i sammenheng med hvordan en deltaker opplever den ytre belastningen, hjerterefrekvens, RER og muskelutmattelse (Williams, 2017). Borg skalaen for RPE er en numerisk liste som går fra 6 til 20 (Tabell 2.1), og under en maksimal CPET skal individet oppgi et av numrene utifra den kombinerte følelsen av fysisk stress og utmattelse (Borg, 1982; Williams, 2017). Tallet som oppgis kan gi en indikasjon og estimering for intensiteten individet føler på under den fysiske testen. Formålet med at Borg sin skala for RPE går mellom 6-20 og ikke 1-15 eller 1-20 er på grunn av skalaens høye korrelasjon med HF. Et individs valg av RPE på Borg skalaen kan gi et godt estimat for den faktiske HF under aktiviteten (Scherr et al., 2013; Williams, 2017). For å estimere den faktiske HF ut ifra Borg RPE verdien må det utføres et matematisk regnestykke. En Borg RPE verdi på 6 vil korresponderes med en HF på omtrent 60 slag / min ($RPE\ 6 * 10$), RPE 10 er en HF på 100 slag / min osv.

Tabell 2.1

BORG skala for RPE (6-20) (Borg, 1990).

Borg's RPE scale

6	No exertion at all
7	
8	Extremely light
9	Very light
10	
11	Light
12	
13	Somewhat hard
14	
15	Hard
16	
17	Very hard
18	
19	Extremely hard
20	Maximal exertion

2.7.2 Indirekte kalorimetri

I helse og sportslig forskning er det vanlig å måle kroppens O₂ konsumering. Dette er et mål på mengden O₂ som konsumeres av kroppen for å produsere energi i energimetabolismen (Schoffelen et al., 2019). Målinger av konsumert O₂ kan være nyttig i estimeringer av hvilemetabolisme, og aerobisk kapasitet i form av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Schoffelen et al., 2019). Det er to måter å måle konsumert O₂, direkte og indirekte kalorimetri, og den mest vanlige metoden for testing av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ er indirekte kalorimetri. Indirekte kalorimetri er en reliabel og noninvasiv metode for estimering av kroppens energiforbruk og utnyttelsen til energimetabolismen (Delsoglio et al., 2019). Indirekte kalorimetri målinger estimerer mengden volum av O₂ man inhalerer, og sammenligner det med mengden volum O₂ man ekshalerer, hvor differansen er hvor mye O₂ kroppen har brukt (Mtaweh et al., 2018; Schoffelen et al., 2019). Målinger med indirekte kalorimetri kan gjøres med ulike systemer som innesperret system, lukket system, total innsamlingssystem og åpent system (Mtaweh et al., 2018).

Den mest brukte metoden for å måle gassutveksling er ved en O₂ celle og infrarød CO₂ analysator. Dette kan gjøres i et åpent system hvor individet puster inn luften rommet, og systemet analyserer ekspirert- og inspirertgass gjennom et separat utstyr som for eksempel en pust til pust maske (Hans Rudolph 7450 V2 series, Hans Rudolph inc., Kansas USA) (Delsoglio et al., 2019). Forskjellen mellom innholdet av inspirert O₂ og ekspirert CO₂

sammenlignet med luften i rommet reflekterer den totale prosessen av energimetabolisme og indirekte kalorimetrimålinger (Delsoglio et al., 2019).

2.7.3 Gullstandarden innen måling av indirekte kalorimetri

Indirekte kalorimetri målinger kan som tidligere nevnt gjøres på forskjellige måter, enten utstyr som måler direkte gassutveksling fra individer, eller en indirekte målingssystem (Bassett et al., 2001; Shephard, 2017). Utstyr som måler direkte fra individet kan være en pust til pust maske (Hans Rudolph 7450 V2 series, Hans Rudolph inc., Kansas USA), eller indirekte målinger som samlet opp all utåndet gass. Det utstyret som regnes som gullstandarden innen indirekte kalorimetri målinger med åpent system er metoden Douglas Bag (Bassett et al., 2001; Hopker et al., 2011; Shephard, 2017). Douglas bag metoden samler all ekspirert gass fra et individ under aktivitet i en stor membrantett pose, og etter avsluttet test vil posen tømmes for all gass for videre analyse (Bassett et al., 2001; Hopker et al., 2011).

2.8 Fysisk prestasjon og CAD

Maksimal kardiorespiratorisk prestasjon kan bli estimert ved å måle gassutvekslinger under fysisk arbeid, og en slik test kan være en maksimal CPET. Det er sterke og gode assosiasjoner mellom god kardiorespiratorisk kapasitet og redusert risiko for utvikling av kardiovaskulære sykdommer (Berry et al., 2013; Lakka et al., 2001).

I målinger av kardiorespiratorisk prestasjon for individer som lider av CAD, vil $\dot{V}O_{2peak}$ være anbefalt måleenhet i en maksimal CPET (Ades et al., 2006; Guazzi et al., 2012; Li et al., 2021; Mezzani et al., 2013). Individer som lider av CAD kan få redusert slagvolum som påvirker blodsirkulasjon i kroppen, og dette begrenser mengden oksygenrikt blod til arbeidende muskler, som kan redusere fysisk prestasjon (Alias & Reddi, 2021; Yamamoto et al., 2016). Redusert fysisk prestasjon er tett relatert til CAD (Rasch-Halvorsen et al., 2020; Yamamoto et al., 2016). Oksygentransport i det respiratoriske systemet skal ikke direkte bli påvirket av CAD, og derfor er verken ventilasjonen eller gassutvekslingen faktorer som reduserer $\dot{V}O_{2peak}$ for individer med CAD (Rasch-Halvorsen et al., 2020).

Iskemi vil føre til redusert blodsirkulasjon til hjertet, og under fysisk aktivitet vil etterspørselen av O_2 til hjerte øke, men forsyningen er ikke tilstrekkelig (Patterson et al., 2021). Mangelen på O_2 i hjertet på grunn av iskemi, kan føre til dårligere funksjon av den kontraktile kraften i venstre ventrikkelkammer, som vil føre til ett lavere slagvolum (Patterson et al., 2021). Redusert slagvolum på grunn av den reduserte kontraktile kraften kan resultere i redusert kardiovaskulær prestasjon i blant annet en maksimal CPET (Boyette & Manna,

2023). Mengden O_2 som hjertet krever for å opprettholde optimal funksjon kalles myokardielt oksygenbehov, og det er faktorer som hjertefrekvens, kontraktil kraft og spenningen i ventrikkelveggen som utgjør oksygenbehovet (Boyette & Manna, 2023). Dersom en av disse faktorene øker vil det også øke behovet for O_2 , og dersom iskemi er tilstede vil oksygenbehovet være høyere enn oksygenforsyningen (Boyette & Manna, 2023; Patterson et al., 2021). Iskemi vil redusere fysisk kapasitet og kardiovaskulær prestasjon blant individer som har CAD sammenlignet med friske individer uten kardiovaskulær sykdom i samme alder (Marcin et al., 2021). Li et al. (2021) fant en økning av kardiovaskulær prestasjon og $\dot{V}O_{2peak}$ blant 97% av individene med CAD etter at de ble behandlet med PCI. Dette viser at en behandling av CAD med PCI kan øke både kardiovaskulær prestasjon og $\dot{V}O_{2peak}$.

2.9 Troponinens rolle i muskelaktivitet

For at vi mennesker skal kunne bevege oss må muskler trekke seg sammen i en kontraherende bevegelse. I kroppen har vi tre ulike muskeltyper; skjelettmuskler, hjertemuskel og glattmuskler (Sweeney & Hammers, 2018). Skjelettmuskler, også kalt tverrstripet muskulatur er festet til skjelettet, og det er disse musklene som gjør at vi kan bevege oss. Hjertet er den eneste musklene i kroppen som er oppbygd av hjertemuskulatur.

Glattemuskelceller finnes i organene, svelget, deler av nervesystemet og blodårene (Hafen & Burns, 2022). Det som er felles for både skjelettmusklene og hjerte er at muskelcellene trekker seg sammen i en kontraherende fase, og dette er et samspill mellom proteinene aktin- og myosinfilamentene i seriebundet sarkomerer (McArdle et al., 2015; Sweeney & Hammers, 2018). Glattemuskelceller anvender ikke sarkomerer i sin kontraherende fase, men anvender aktin- og myosinfilamentene slik som skjelettmusklene og hjertemuskelen (Hafen & Burns, 2022).

En muskel er bygd opp av flere lag med muskelfiberbunter som er flere muskelfibrer samlet. En muskelfiber er bestående av flere myofibriller, og en myofibrill er satt sammen av sarkomerer i seriebundet form som danner en muskelcelle (Hafen & Burns, 2022; McArdle et al., 2015; Sweeney & Hammers, 2018). En myofibrill er satt sammen av ulike komponenter som golgiapparatet, mitokondrier, sarkoplasmatiske retikulum, glykogen granuler og andre fyllingsstrukturer som bindevev (Sweeney & Hammers, 2018). I strukturen til et sarkomer finner vi proteinene troponin, aktin- og myosinfilamentene, og det disse proteinene som er hovedkomponentene i en muskelkontraksjon..

Det er tre ulike troponiner som befinner seg i muskelcellene, og det er troponin I, T og C hvor alle har en sentral rolle i en muskelkontraksjon (Daněk et al., 2017; Katrukha, 2013). Alle troponinene i en skjelettmuskelcelle befinner seg rundt aktinfilamentet sammen med tråder av tropomyosin (McArdle et al., 2015). Når en skjelettmuskel skal kontrahere strømmer det kalsiumioner inn i sarkoplasmatiske retikulum, og videre til sarkomerene (Sweeney & Hammers, 2018). Troponin C fungerer som et bindeprotein for kalsiumioner som har strømmet inn fra sarkoplasmatiske retikulum (Daněk et al., 2017; Sweeney & Hammers, 2018). Troponin I hindrer at myosinfilamentet kan reagere med aktinfilamentet, og troponin T gjør at troponin I og C kan binde seg til tropomyosin trådene rundt aktinfilamentet (Daněk et al., 2017; Sweeney & Hammers, 2018). Dersom det er en tilstrømning av kalsiumioner kan troponin C reversere hindringen av troponin I, slik at aktin – og myosinfilamentene kan reagere sammen og danne en kontraksjon. Strukturen bestående av aktinfilamenter, tropomyosin trådene og troponinene kalles for troponin – tropomyosinprotein komplekset (Daněk et al., 2017). Når kalsiumionene har festet seg til troponin C på aktinfilamentet vil dette løse opp tropomyosintråden rundt aktinfilamentet slik at myosinhodene kan feste seg, og sarkomerene kan trekke seg sammen slik at en muskelkontraksjon oppstår (Daněk et al., 2017; McArdle et al., 2015; Sweeney & Hammers, 2018). Troponiner som befinner seg i aktinfilamentene er en viktig del av muskelkontraksjoner, men troponiner kan også måles i en blodprøve for å avdekke skader på hjertemuskelceller.

2.9.1 Troponin som biomarkør for hjerteskode

Kardialt troponin, også kalt hjertetroponiner er sensitive biomarkører som kan avdekke skader på hjertet, eller avdekke akutt CAD som uten behandling kan lede til hjerteinfarkt eller død (Paana et al., 2019). Dersom iskemi er fremtredende, og hjertemuskelcellene får for lite oksygen, vil man i en tidlig fase kunne måle små økende nivåer av troponiner i blodet. Dersom iskemi forverres, og forblir ubehandlet vil det resultere i større skader på hjertemuskelcellene, og det vil føre til større mengder utslipp av troponiner til blodet (Daněk et al., 2017).

Hjertet er en muskel, og er bestående av hjertemuskulatur. I likhet med skjelettmuskulatur så har hjertemuskulaturen sarkomerer som kan trekke seg sammen til en kontraksjon, og de cellene som er ansvarlige for å genere den kontraktile kraften i hjertet kalles hjertemyocytter (Woodcock & Matkovich, 2005). Hjertemyocytene er ansvarlig for både avslapningen av hjertet, og kontraksjonen. Aktivering av myocytene er kontrollert og programmert av ionekanaler som regulerer tilførselen av kalsiumioner fra sarkoplasmatiske retikulum, slik som

i skjelettmuskulaturen (Stark et al., 2023). Myocytterne i hjertet får tilførsel av kalsiumioner til riktig tidspunkt, og da aktiveres kontraksjon av venstre ventrikkel for utpumping av oksygenrikt blod til det systemiske sirkulasjonssystem (Stark et al., 2023; Woodcock & Matkovich, 2005).

Hjertet og hjertemyocytterne kan kun fungere optimalt under aerobiske forhold, hvor det er homeostase i oksygenbehovet og oksygentilførselen (McArdle et al., 2015). I blodsirkulasjonen vil det til enhver tid være basale mengder med troponiner, og disse nivåene av troponiner er fra vanlig metabolisme i hjertemyocytterne (Hammarsten et al., 2022). Iskemi er et produkt av blokkerte koronararterier, og dersom det er en betydelig blokkering vil oksygenbehovet til hjertemyocytterne overgå oksygentilførselen, og dermed føre til nekrose som er celledød (Stark et al., 2023). Dersom iskemi fører til nekrose av hjertemyocytterne vil cellemembranen sprekke slik at intracellulær væske som inneholder frie troponiner slippes ut i blodsirkulasjonen (Korff et al., 2006; Stark et al., 2023). I tilfeller hvor store mengder intracellulær væske slippes ut i blodet kan det være tegn på store skader av hjertet eller en utvikling av hjerteinfarkt (Hammarsten et al., 2022). Hjertemyocytterne er mer utsatt for nekrose sammenlignet med andre muskelceller som følge av iskemi (Hammarsten et al., 2022). Normale grenseverdier blant individer som er friske uten kardiovaskulære sykdommer gir troponinmålinger på omtrent 14 nanogram per liter (ng/L), og dersom målingene er høyere enn dette vil det øke mistanken om hjerteinfarkt eller høy nekrose av hjertemyocytter (Hammarsten et al., 2022; Mahajan & Jarolim, 2011). Skadberg et al. (2017) foreslår at den øvre grenseverdien for troponin konsentrasjoner i blodet blant friske individer uten kardiovaskulær sykdom er 30 ng/L.

Kleiven et al. (2019) undersøkte utslipp av troponin etter fysisk aktivitet blant friske individer uten kardiovaskulære sykdommer. Konsentrasjon av troponiner før fysisk aktivitet var 1,9 ng/L, som økte signifikant til 51,1 ng/L, før nedgang til 9,9 ng/L 24 timer etter aktiviteten (Kleiven et al., 2019). Dette viser en tydelig økning av troponin konsentrasjoner etter fysisk aktivitet, men også en tydelig nedgang til normale grenseverdier i etterkant av anstrengelse. Et viktig moment i målinger av troponiner som kan kobles til hjerteinfarkt eller høye nivåer for nekrose av hjertemyocytter, er et karakteristisk økning og fall av troponinverdier (Mahajan & Jarolim, 2011). Mengden troponiner vil vanligvis øke etter to til tre timer etter myocyttn nekrose, og den høyeste mengden vil oppstå mellom 12 til 48 timer (Stark et al., 2023). Etter det høyeste nivået av troponiner i blodet, vil det gradvis reduseres til normale nivåer etter fire til ti dager. Karakterisk økning og fall av troponin i blodet vil være en viktig del av vurdering

for et potensielt hjerteinfarkt i utvikling, eller andre årsaker til økninger av troponinverdier (Mahajan & Jarolim, 2011). Foreslåtte referanser for konsentrasjonsmengder av troponin i blodet som kan relateres til høye nivåer av nekrose er ≥ 400 ng/L i de første tre timene, og mellom tre til seks timer kan nekrosen forverres slik at det gir en økning av troponin ≥ 1000 ng/L (GHERASIM, 2019; Januzzi et al., 2019).

Hjertefrekvens er en direkte faktor som kan øke konsentrasjonen av troponin, og under fysisk aktivitet vil økt hjertefrekvens føre til høyere behov for O_2 (Yang et al., 2017). Hjertefrekvens > 150 slag / minutt kan gi en økning av troponin i blodet (Airaksinen, 2020; Bjørkavoll-Bergseth et al., 2020). Det er påvist signifikant korrelasjon mellom maksimal hjertefrekvens og troponin konsentrasjoner (Bjørkavoll-Bergseth et al., 2020). Intensitet og varighet ved en belastningstest som maksimal CPET vil bidra til økt mengde troponin konsentrasjon (Airaksinen, 2020). Blodtrykk er også en faktor som har korrelasjon med økt mengde konsentrasjon av troponin, hvor da høyt systolisk blodtrykk før en belastningstest kan predikere økt mengde troponin (Kleiven et al., 2019).

2.10 Tidligere NEEDED studier

Hovedprosjektet som denne oppgaven er en del av heter «The North Sea Endurance Exercise Study», med forkortelsen NEEDED. Det har vært flere NEEDED studier som tar for seg ulike forskningsområder og problemstillinger, men felles for studiene er at de undersøker utslipp av troponiner i blodbanen og at de undersøker individer som har deltatt i Nordsjørittet på sykkel.

Hensikten med studiet til Skadberg et al. (2017) var å identifisere individer med høye nivåer av troponiner i blodbanen etter en intensiv aktivitet over en lengre tidsperiode, og vurdere målingene til CAD. Deltakerne i studiet skulle ikke bruke kardiovaskulære medisiner, og ikke være kjente med å ha diagnosen CAD. 97 individer skulle undersøkes i alderen 42.8 ± 9.6 , og de hadde alle deltatt i Nordsjørittet på sykkel. 74 av dem var menn i alderen 43 ± 10 år, og studiet tok utgangspunkt i disse mennene. Det ble tatt blodprøver, EKG, blodtrykksmålinger, kroppsvekt og høyde ved fire tidspunkter. Disse tidspunktene for målinger var 24 timer før rittet, og 0 timer (umiddelbart etter gjennomført ritt), 3 timer etter og 24 timer etter rittet var ferdig. Deltakerne i studiet fullførte sykkelrittet i gjennomsnitt 4,2 timer, og med en gjennomsnittlig hjertefrekvens på 158 slag/min som var omtrent 86% av estimert maksimal hjertefrekvens. Maksimal hjertefrekvensen under rittet var i gjennomsnitt 178 slag / min.

Blodprøvene viste en signifikant økning av troponin konsentrasjon i blodbanen etter sykkelrittet ($p < 0,01$). Blodprøvene som ble tatt før rittet viste troponinverdier på 3,4 ng/L,

hvor den øvre grenseverdien for normalt friske er ≤ 30 ng/L. Blodprøver umiddelbart etter rittet, 3 timer og 24 timer ga troponinverdier henholdsvis 50,5 ng/L, 69,3 ng/L og 14,2 ng /L. Målingene som ble tatt umiddelbart etter rittet, viste at 68 deltakere hadde høyere troponinverdier enn grenseverdiene som er normalt 30 ng/L. Deltakerne i studiet hadde ikke symptomer for CAD, verken før eller etter rittet, men det var en deltaker som hadde svært høye troponinverdier målt 24 timer etter rittet (2081 ng/L). Dette individet fikk etter CT undersøkelse påvist CAD, og fikk deretter behandling for dette. Det ble også oppdaget CAD blant to andre, og disse deltakerne var blant dem som hadde høye troponinverdier både 3 timer og 24 timer etter rittet. Skadberg et al. (2017) konkluderer med at funnene de har gjort i målinger av troponiner etter intensiv fysisk aktivitet over lengre tid kan være medvirkende i å diagnostisere og oppdage underliggende CAD uten tidligere symptomer.

Kleiven et al. (2019) ønsket å undersøke variabler som kan brukes til å identifisere eventuelle økninger av troponin konsentrasjoner før og etter fysisk aktivitet over lengre tid. Utvalget (n = 1002) besto av individer som deltok og fullførte Nordsjørittet på sykkel. Individene skulle verken ha kjente underliggende kardiovaskulære sykdommer, eller bruke medisiner. Median alderen for utvalget var 47 år, og 78 % var menn. Blodprøver for målingene av troponin konsentrasjoner tatt 24 timer før, 3 timer etter og 24 timer etter sykkelrittet. Troponinverdiene hadde en statistisk signifikant økning fra før rittet til 3 timer etter, henholdsvis 1,9 ng /L og 52,1 ng /L. For troponinverdiene 24 timer etter sykkelrittet var det en nedgang til 9,9 ng / L. Korrelasjonsanalyser viser at kortere varighet på sykkelrittet og et høyt systolisk blodtrykk før sykkelrittet, var statistisk signifikante prediktorer for økt konsentrasjon av troponin. Kleiven et al. (2019) konkluderer med at systolisk blodtrykk og varigheten på sykkelrittet er gode og konsekvente variabler som kan predikere troponinverdier etter fysisk aktivitet.

Bjørkavoll-Bergseth et al. (2020) ønsker å undersøke hvordan hjertefrekvensen kan ha sammenheng med økt konsentrasjon av troponin etter intensiv fysisk aktivitet over lengre tid. Utvalget i dette studiet besto av friske individer som hadde deltatt og fullført Nordsjørittet på sykkel i 2014. Utvalget (n = 177) var i gjennomsnitt 43.9 ± 8.0 år, og besto av 142 menn og 31 kvinner. Blant deltakerne var det ingen kjente historier eller diagnoser for verken diabetes, hypertensjon eller kjente hjertesykdommer. Hjertefrekvensen ble målt av pulsklokker på håndleddet som deltakerne hadde på seg under hele rittet. Hjertefrekvens målingene ble sammenlignet med troponinmålinger ved 3 timer og 24 timer etter fullført sykkelritt. I gjennomsnitt fullførte mennene i utvalget rittet på 3 timer og 23 minutter, og for kvinnene 4 timer, som var en statistisk signifikant forskjell ($p < 0,01$). Hjertefrekvens for samtlige var i

gjennomsnitt 158 ± 11 , og maksimal hjerterefrekvens i gjennomsnitt 179 ± 11 . Medianen for troponin konsentrasjonen var i gjennomsnitt $1,9 \text{ ng/L}$, 60 ng/L og $10,9 \text{ ng/L}$ for henholdsvis før rittet, 3 timer etter og 24 timer etter fullføring. Gjennomsnittet av hjerterefrekvensen viste seg å ikke være en statistisk signifikant prediktor for økt troponin konsentrasjon etter 3 timer og 24 timer etter fullføring av Nordsjørittet. I en multippel regresjonsanalyse viste det seg at varigheten på rittet med en hjerterefrekvens $> 150 \text{ slag / min}$ var en signifikant prediktor for økte troponin konsentrasjon ved 3 timer og 24 timer etter fullføring av rittet. Bjørkavoll-Bergseth et al. (2020) konkluderer med at økt hjerterefrekvens $> 150 \text{ slag / min}$ over lengre tid kan være en prediktor for økning av troponin konsentrasjoner i blodet 3 timer og 24 timer etter gjennomført Nordsjørittet.

Bjørkavoll-Bergseth et al. (2021) ønsket å undersøke utslipp av troponiner ved ulike fysiske aktiviteter og tester over en periode på fire år. Hensikten med studiet var å undersøke og identifisere viktige faktorer for individuelle forskjeller i utslipp av troponin som følge av fysisk belastning. Studiet tok utgangspunkt i individer som hadde deltatt og fullført Nordsjørittet i 2013/2014 (T0). Disse individene ble i 2018 invitert til videre forskning, og for undersøkelser i en CPET (T1). CPET (T1) var en trappetrinnsprotokoll for måling av laktatprofil, hvor belastningen økte (min 15w – max 30w) hvert fjerde minutt. Laktatmålinger ble tatt av fingeren til deltakeren hvert fjerde minutt. Laktatprofiltesten ble avsluttet ved laktatmåling $> 1,5 \text{ mmol / L}$ eller ved RER > 1.0 . Etter avsluttet laktatprofiltest, og 5 minutters pause ble trappetrinnsprotokoll for $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ gjennomført.

De samme deltakerne deltok i Nordsjørittet 2-3 uker etter T1, og her ble det også gjort undersøkelser på utslipp av troponiner (T2). For samtlige fysiske tester eller sykkelrittet (T0, T1 og T2) ble det tatt blodprøver ved samme tidspunktet før, 3 timer og 24 timer etter gjennomføring. Utvalget ble undersøkt i en CT for å avdekke at ingen av individene hadde ukjente kardiovaskulære sykdommer som CAD, og det var kun friske individer som ble inkludert for både T0, T1 og T2. Det var kun data fra individer som hadde deltatt på alle tre testene som ble databehandlet og analysert. Deltakerne som hadde deltatt i alle tre testene ble ytterligere undersøkt inkludert EKG, blodtrykk, ultralyd av hjertet og analyser av blodet. 59 individer uten kardiovaskulære sykdommer som hadde gjennomført T0, T1 og T2 deltok i studiet, og hadde en gjennomsnittlig alder på $50 \text{ år} \pm 9 \text{ år}$ hvorav 13 av dem var kvinner. Resultatene viser at profilen for utslipp av troponin var den samme for T0, T1 og T2, hvor konsentrasjonen av troponin var lavest før, høyest 3 timer etter og reduserende 24 timer etter gjennomføring. Konsentrasjonen av troponin var høyere 3 timer etter T2 (77 ng/L)

sammenlignet med T1 (12 ng/L), men den høyeste målingen var etter T0 (200 ng/L). 24 timer etter hadde et lignende mønster for konsentrasjoner av troponiner T1 (5 ng/L), T2 (16 ng/L) og T0 (34 ng/L). Resultatene viste at utslipp av troponiner var høyest 3 etter gjennomførelse av Nordsjørittet i 2013/14 sammenlignet med CPET, og samme Nordsjørittet i 2018.

Korrelasjonsanalyser viser at utslipp av troponiner som følge av fysisk aktivitet har sammenheng med både arbeidsintensitet og tidspunkt for innsamling av blodet. Bjørkavoll-Bergseth et al. (2021) konkluderer med at utslipp av troponiner som følge av fysisk aktivitet er tett relatert til intensitet og varighet, og at det må tas høyde for individuelle variasjoner.

Funnene gjort at Bjørkavoll-Bergseth et al. (2021) understreker også at tidspunktet for blodprøvene for innsamling av troponin er vesentlig for å avdekke forskjeller som følge av fysiske belastningsaktiviteter.

3 Metode

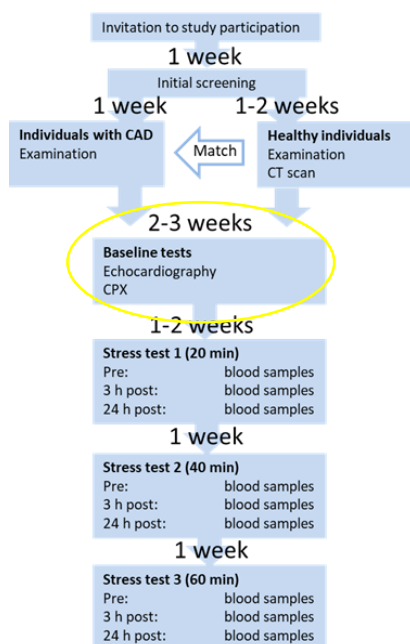
Denne oppgaven er av kvantitativ metodisk tilnærming, som betyr at resultatene baserer seg på data i form av tall og verdier (Thomas et al., 2015).

3.1 Design

Prosjektet som denne oppgaven var en del av heter The North Sea Endurance Exercise Study (NEEDED). Dette studiet undersøkte om hvor lenge og hvor intensivt individer med og uten CAD må belastes for å avdekke eventuelle forskjeller i kardielle troponin konsentrasjoner. Denne oppgaven er en tverrsnittstudie som skal sammenligne to grupper i en maksimal CPET trappetrinnsprotokoll, for å undersøke om det kan oppstå systematisk forskjeller blant utvalget. Markeringen i figuren under (Figur 3.1) viser testene som denne oppgaven baserer seg på.

Figur 3.1:

Protokoll for NEEDED Diagnostics prosjektet (NEEDED, 2021)



3.2 Utvalg

Utvalget var 37 godt trente mosjonister som tidligere hadde deltatt i Nordsjørittet eller en annen lengre sykkelkonkurranse. Utvalget ble likestilt etter alder og var i gjennomsnitt 60,9 år \pm 8,9 år. Utvalget ble delt i to grupper, hvor den ene gruppen tidligere hadde blitt behandlet for CAD (CAD – behandlet gruppe) med PCI, og den andre gruppen var friske individer uten kardiovaskulære sykdommer (Kontroll gruppe).

Deltakerne som tidligere hadde fått påvist CAD fra en røntgenundersøkelse (angiografert), hadde blitt behandlet med PCI for trange eller tette koronararterier. Behandlingstiden til deltakerne i CAD-behandlet gruppen varierte mellom 1 år opp mot 15 år siden, i gjennomsnitt 7,1 år \pm 3,8 år. Deltakere i kontrollgruppen hadde ingen hjertesykdommer eller andre kardiovaskulære sykdom som f.eks. diabetes eller høyt blodtrykk.

3.2.1 Inkluderingskriterier

Inkluderingskriterier for begge gruppene; Individet må

- ha mulighet til å sette av en dag til testing, samt en blodprøvetaking påfølgende dag (24 timer etter CPET)
- være full vaksinert med minst to COVID 19 vaksiner, eller gjennomgått positiv test for COVID 19 \geq 6 måneder siden.
- ha muligheten til å komme seg til testsenteret for baselinetesten
- evne å sykle inntil seksti minutter på høy intensitet og ved tidligere anledning deltatt i Nordsjørittet eller andre lengre sykkelkonkurranser

Inkluderingskriterier for Kontroll; Individet må

- kunne ta en computer tomografi (CT) i forkant av testing for utredning og undersøkelser av koronararteriene

Inkluderingskriterier for CAD-behandlet; Individet må ha

- fått påvist tette eller trange kransårer fra tidligere undersøkelser eller via kjernejournalen
- blitt behandlet med PCI
- minimum seks måneder siden behandling med utblokking (hvis aktuelt)
- en stabil tilstand uten tilbakefall eller nyoppståtte symptomer

3.2.2 Ekskluderingskriterier

Ekskluderingskriterier for begge gruppene: Personer som

- har kjent og aktiv hjerte- og karsykdom
- bruker medisiner for høyt blodtrykk, hjertesykdom, diabetes, nyresykdom eller andre kardiovaskulære medisiner

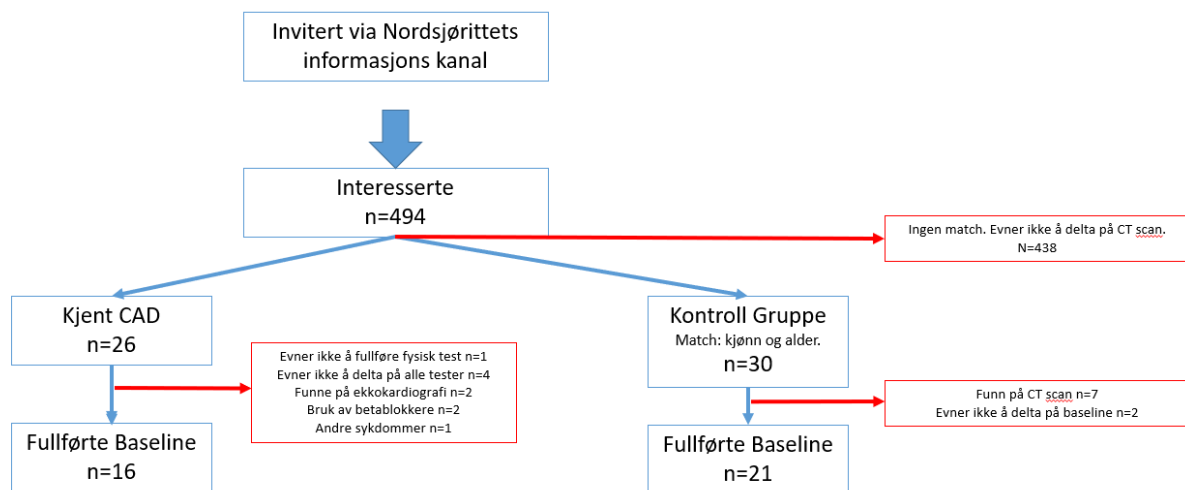
3.2.3 Rekruttering av deltakerne

Rekrutteringen av deltakerne ble vurdert, planlagt og gjennomført i regi av NEEDED Diagnostics prosjektets hovedansvarlige. Invitasjonen for rekrutteringen av utvalget startet med at individer som hadde deltatt i Nordsjørittet fikk et elektronisk spørreskjema, og deretter et infoskriv om prosjektet (se vedlegg 1). Hensikten med dette spørreskjemaet var å avdekke nødvendig informasjon, blant annet egevaluering av treningsform, og eventuelle deltakelser i andre sykkelkonkurranser. Leger fra Stavanger Universitetssykehus og hovedansvarlige for NEEDED Diagnostics undersøkte nødvendig informasjon av helsetilstand og hjertetilstand fra kjernejournalen, for en vurdering av deltakelse i kommende studie (databasene DIPS og MEONA). Vurderingen av informasjonen uthentet fra kjernejournal lå til grunn for gruppering av deltakerne.

Deltakerne som ble antatt som friske og uten kardiovaskulære sykdommer ble fordelt i gruppen «Kontroll» dersom alle inkluderingskriteriene ble møtt. For å unngå variasjoner ble deltakerne i kontrollgruppen valgt ut slik at de matchet CAD – behandlet gruppen på alder og kjønn. Figur 3.2 viser hvordan deltakerne ble rekruttert til både prosjektet og denne oppgaven.

Figur 3.2:

Rekruttering av deltakere, og gjennomførelse av testene



3.3 Hovedprosjektet NEEDED Diagnostics (2021)

Formålet med hovedprosjektet som denne oppgaven var en del av undersøkte hvor intensivt og hvor lenge individer må belastes for å eventuelt avdekke forskjeller i troponin konsentrasjoner mellom friske individer og individer som var tidligere behandlet for CAD med PCI. Tittelen for prosjektet er som følger; «*Bruk av fysisk aktivitet og*

hjerteskademarkører til å avdekke hjertesykdom», «The NEEDED diagnostic study of exercise induced cardiac biomarkers». Prosjektets leder var professor og overlege Stein Ørn ved Stavanger Universitetssjukehus.

Dersom det ble oppdaget forskjeller mellom gruppene, vil kunnskapen kunne identifisere både hvem som har CAD, men også avdekke hvor lenge man må belastes før troponin konsentrasjonen øker. Hovedprosjektet NEEDED Diagnostics hadde identisk utvalg som denne oppgaven, med både samme inkludering- og ekskluderingskrav. NEEDED Diagnostics brukte et spørreskjema som avdekket informasjon rundt treningserfaring, risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, medisiner, symptomer og tegn på hjertesykdom. Prosjektet tok også målinger av høyde, vekt, alder, blodtrykk og hvile EKG. NEEDED Diagnostics ønsker i etterkant av prosjektet å undersøke utviklingen av deltakernes hjertetilstand for opptil 1 og 5 år etter gjennomført deltakelse.

Deltakerne som var med i hovedprosjektet skulle gjennom tre individuelle testdager. For å måle konsentrasjonen av troponiner etter en fysisk belastningstest ble det innsamlet blodprøver ved ulike tidspunkter. Deltakerne tok blodprøver før fysisk belastningstest, tre timer- og 24 timer etter gjennomført test. Det ble totalt innsamlet ni blodprøver per deltaker. Før hver test skulle deltakerne besvare et spørreskjema for informasjon rundt hvordan kroppen føltes, og om man hadde trent den siste tiden før testdagen. Dette spørreskjemaet skulle også deltakerne svare på 3 timer og 24 timer etter test, hvor spørsmålene handlet om opplevelsen av testen, og om eventuelle symptomer dukket opp i etterkant. Før og etter hver testdag ble samtlige deltakere undersøkt med EKG ultralyd for å undersøke at hjerteaktiviteten var normal.

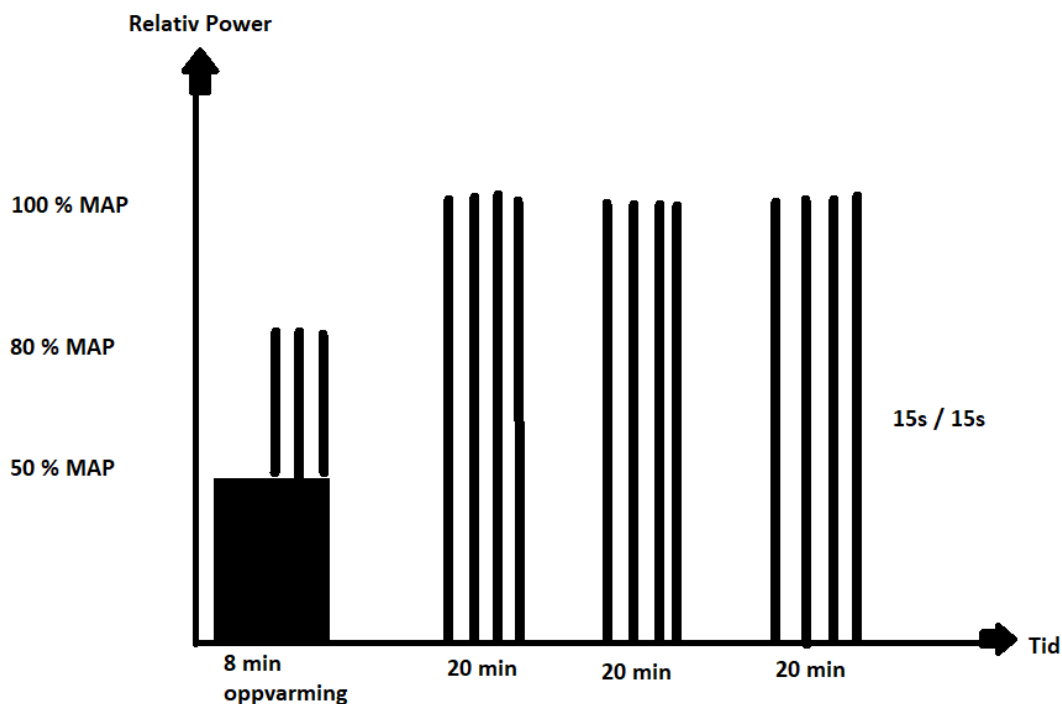
Individuell maksimal aerobisk power (MAP) ble kartlegget og estimert ved Baseline (se figur 3.1). Deltakerne skulle sykle på ergometersykkel for samtlige tester. Testprotokollen startet med en oppvarming på totalt åtte minutter. De første fem minuttene var på wattverdi som tilsvarte 50% av MAP, etterfulgt av tre minutters bolker der hvor ti sekunder var på 80 % MAP og resterende 50 sekunder tilbake på 50% MAP. Etter gjennomført oppvarming var det en påfølgende passiv restitusjon på fem minutter, deretter gjenopptas testprotokollen.

Testene ble utført i 20 minutters bolker med 15/15 s intervaller. Dette betyr 15 s med wattbelastning ved 100% MAP, umiddelbart etterfulgt med 15 s fullstendig hvile ved 0% MAP. Første testdag hadde en varighet på 20 minutter med 15/15 s intervaller. For den andre testdagen skulle deltakerne sykle med samme 15/15 s intervaller, men totalt 2 x 20 minutter,

hvor det var to minutters pause mellom hvert 20 minutt. Tredje og siste testdag var med samme 15/15s intervaller, men totalt 3 x 20 minutter med samme to minutters pause mellom hvert 20 minutt. Totalt gjennomførte utvalget tre testdager med ulike varigheter på testprotokollen, men med samme intensitet for å potensielt avdekke forskjeller i troponin konsentrasjoner mellom gruppene. Figur 3.3 presenterer testprotokolle, men stolpene i 20 minutters bolkene representerer ikke direkte hyppigheten for 15 s / 15 s intervallene, men viser 100% MAP og 0% MAP mellom dem. Antall 15 s / 15 s intervallene er bestemt av 20 minutters bolkene, og det vil gi omtrent 40 repetisjoner av 15 s / 15 s intervaller per 20 minutters bolke.

Figur 3.3

Protokoll for NEEDED Diagnostics 2021



3.4 Etiske vurderinger, risikoanalyse og tiltak

Hovedprosjektet NEEDED Diagnostics hadde sendt inn søknad til Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) før prosjektets oppstart. Søknaden til REK hadde blitt forskningsetisk vurdert og godkjent, under saksnummer 316518 (se vedlegg 1). Denne oppgaven faller spesifikt inn under NEEDED Diagnostics sin søknad til REK, og

derfor er det ikke sendt inn en separat individuell søknad. Prosjektet har behandlet opplysningene fra deltakerne basert på allment folkehelsesyn, og utførelsen av prosjektet var av allmenhetens interesser. Personvernforordningen var etter artikkel 6 nr. 1 bokstav e, og artikkel 9 nr. 2 bokstav i og j (Personopplysningsloven, 2018). Deltakerne var dekket av Norsk Pasientskadeerstatning dersom det skulle oppstå eventuelle skader som var direkte knyttet til blodprøvetaking eller fra CPET. Det var ikke inngått andre spesielle forsikringer annet en ordninger som deltakerne selv hadde etablert for sin egen del.

Deltakerne som hadde blitt PCI behandlet for CAD skal være friske, og det innebærer at det var lav risiko for unormal hjerteaktivitet blant disse individene. Derimot, så var det allikevel en sjanse for at noe uforutsett kunne oppstå som gjaldt for samtlige deltakere, og dette kunne være så alvorlig som hjertestans. I henhold til denne risikoen så ble det gjennomgått en risikoanalyse av de ulike prosedyrene av protokollen, samt rolleinndelinger dersom noe uventet skulle oppstå. Denne gjennomgangen av risikoanalysen foregikk før testingen av deltakerne. I gjennomgangen av risikoanalysen ble det foretatt medisinske forberedelser, lokalisering av automatisk hjertestarter, nødutganger og brannslukningsapparater. På samtlige testdager var det tilstede opptil flere leger, kardiologer, sykepleiere og bioingeniører. Dette gir et bredt spekter av kompetanse, og en trygghet for deltakerne dersom noe uforventet skulle oppstå. Når belastningstesten var avsluttet ble deltakerne bedt om å være igjen på testlokalet i en time for medisinsk tilsyn i tilfelle uønsket situasjoner skulle oppstå, og dersom alt var upåfallende kunne deltakerne forlate testlokalet.

Det elektroniske spørreskjemaet som NEEDED Diagnostics sendte ut hadde som formål å avdekke nødvendig helserelevant informasjon, men også for å oppgi frivillig deltakelse i prosjektet. På spørreskjemaets første side ble det vedlagt et samtykkeerklæringskjema for videre deltakelse, og for deltakelse i prosjektet krysset individet av for dette. Dersom individet ikke ønsket å delta var det mulig å krysse av for dette på første side. Dersom individet ønsket å delta i prosjektet ble det lagt til en elektronisk undertegnelse, og godkjenning for deltakelse i slutten av spørreskjemaet. Til enhver tid var det mulig å trekke seg fra prosjektet uten å oppgi grunn. Dersom en deltaker ikke ønsket videre deltakelse i etterkant av signering i det elektroniske spørreskjemaet, ville det ikke forskes videre på helseopplysningene eller innsamlet biologisk materiale som blodprøvene. Deltakerne som ønsket å trekke seg kunne også kreve at helseopplysningene, og innsamlet biologisk materiale skulle destrueres. Dette kravet ble derimot ikke innvilget dersom dataene allerede var blitt anonymisert, og prosjektet var publisert i et tidsskrift.

Utvalget i Kontrollgruppen som ble antatt som friske ble før belastningstesten henvist til CT for undersøkelse av mulig uoppdaget trange koronararterier og eventuelt CAD. Dersom en deltaker fikk påvist aterosklerose og CAD, ble individet henvist til utredning og behandling på sykehuset. Individene i Kontrollgruppen som fikk påvist CAD ble ekskludert fra både baselinetestene og hovedprosjektet NEEDED Diagnostics (se Figur 3.2).

For å opprettholde forskningsetiske retningslinjer for innsamling av data fra deltakerne var det utdannede personale som hadde forskjellige oppgaver og ansvarsområder. Blant annet så ble blodprøvene tatt av sykepleiere eller bioingeniører, ultralyd av kardiologer, og EKG ble vurdert av leger under CPET. Under den maksimale CPET var det samme testleder som var tilstede, og hadde ansvaret for at ulike prosedyrer deriblant kalibrering av utstyret til CPET ble gjort nøye og riktig.

3.4.1 Anonymisering av deltakerne

For å opprettholde anonymitet ovenfor deltakere ble det opprettet individuelle ID nummer slik at all datainnsamling og biomateriale ikke kunne spores eller tilknyttes direkte til deltakerne. Deltakerne ble informert angående anonymiteten, og bruk av ID nummer slik at de ikke kunne bli gjenkjent. Datainnsamlingen ble behandlet uten fødselsnummer og navn, eller andre gjenkjennende personopplysninger. De individuelle ID numrene var knyttet til en liste med telefonnummer, navn og pårørende som en sikkerhet, men denne listen av personalia var på en kryptert minnepenn med kode. Denne krypterte minnepennen var det kun prosjektlederen som hadde tilgang til. Bildet 3.5 blir brukt for å vise utstyret som ble anvendt i den maksimale CPET. Individet som har på seg utstyret forblir anonym, og vedkommende har godtatt bruk av dette bildet til denne oppgaven.

3.5 Prosedyrer for datainnsamling

Det ble satt av to testdager for innsamling av data til denne oppgaven. Deltakerne ankom testlokalet på sin avtalte tid slik at det var systematisk orden ved oppmøte. Første del startet med blodprøver for innsamlingen av troponin. Etter blodprøvene skulle deltakeren vurderes på EKG målinger for å undersøke og bekrefte at hjerteaktiviteten var normal. Når de medisinske undersøkelsene var godkjent, ble deltakeren bedt om å gjøre seg klare til den maksimale CPET. Den maksimale CPET foregikk på to separate rom slik at det var en høyere effektivitet av testingen, altså det ble testet to deltakere på samme tid.

Før belastningstesten ble igangsatt, ble deltakerne i gruppen CAD-behandlet spurt om de tidligere hadde hatt diagnosen CAD, og eventuelt hvilken behandling de hadde fått. Dette

spørsmålet ble stilt både for å anerkjenne den tidligere sykdom, men også slik at legene fulgte nøye med på EKG målingene dersom det skulle oppstå unormal hjerteaktivitet under testen. Dersom det oppsto unormal hjerteaktivitet på EKG målingene, var det opp til legen å vurdere om testen skulle avsluttes umiddelbart. Samtlige deltakere ble koblet opp med EKG-elektroder, blodtrykksmåling, og pust-til-pust maske for oksygenmåling.

Testen for maksimal CPET ble gjennomført på ergometersykkel (Ergoselect 200 ergometer, Ergoline GmbH, Germany) hvor sete og sykkelstyre var fullt justerbar både vertikalt og horisontalt. Dette gjorde at deltakerne kunne innstille sykkelen etter individuelle ønsker og preferanser. Samtlige deltakere hadde med personlige sykkelsko som ble festet og brukt på ergometersykkelen. Når deltakeren var koblet opp med nødvendig utstyret, kalibreringer var gjennomført og ergometersykkelen var innstilt kunne CPET trappetrinnsprotokollen igangsettes. Til enhver tid var testleder, helsepersonell og leger til stede under testen i tilfelle det skulle oppstå uforutsette hendelser, eksempelvis problematikk med hjerteaktiviteten. Det ble gitt oppmuntrende og motiverende ord til deltakerne underveis i testen, men det var deltakeren selv som bestemte når testen skulle avsluttes på grunn av maksimal utmattelse.

3.5.1 Testprotokoll for CPET

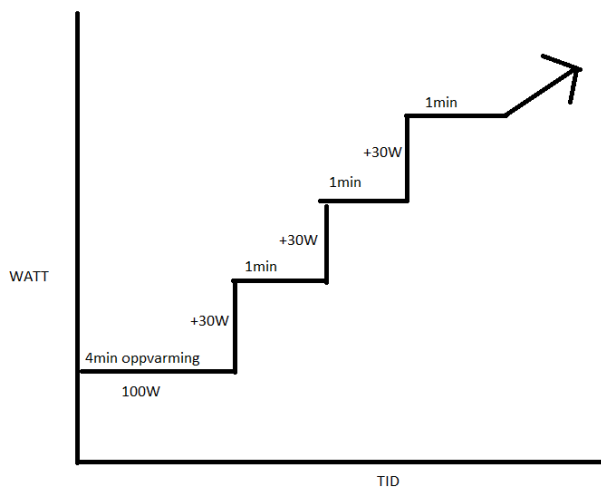
Den maksimale CPET ble gjennomført på en fiksert ergometersykkel med automatisk gradering av belastning i form av watt (W). Samtlige deltakere fikk en standardisert oppvarming på fire minutter ved 100 W. Under hele testen ble deltakerne oppfordret til å holde en jevn tråkkfrekvens på minimum 70 runder per minutt (RPM). Det ble forklart til deltakerne at det var anbefalt å holde en høyere tråkkfrekvens, rundt 80 til 85 RPM, ved overgang til neste belastningstrinn. Tråkkfrekvensen ble vist på en fiksert skjerm foran deltakeren, slik at man kontinuerlig kunne tilpasse seg dersom nødvendig. Underveis i testen fikk deltakerne tydelig beskjed om å snakke minst mulig, kun ved nødvendighet, for å ikke forstyrre eller påvirke pustefrekvensen og oksygenopptaksverdiene. Etter oppvarmingen startet trappetrinnsprotokoll, og belastningen økte med 30 W hvert minutt til utmattelse (Figur 3.4). Deltakerne skulle etter beste evne presse seg maksimalt, og øke belastningen høyest mulig slik at utmattelse ble oppnådd og $\dot{V}O_{2peak}$ ble målt. Det var tett kommunikasjon mellom testleder og deltaker for å redegjøre om deltakeren var klar til ny økning av 30 W i trappetrinnsprotokollen.

Gassanalysatoren Vyntus CPX Metabolic Cart (Vyair Medical GmbH, Hoechberg, Tyskland) målte kontinuerlig variabler. Variablene som ble fremstilt systematisk hvert 30 sekund var blant annet $\dot{V}O_2$ (ml / min), $\dot{V}O_{2maks}$ (ml•kg⁻¹•min⁻¹), RER ($\dot{V}CO_2 \div \dot{V}O_2$), W og

totale testtid. Variablene som ble fremstilt systematisk var gjennomsnittet av variablene over 30 sekunder. Dersom tråkkfrekvensen ble reduserende og for lav (≤ 60 RPM), eller unormal hjerteaktivitet på EKG målingene oppsto avsluttet testlederen testen i sin helhet. Når utmattelse ble oppnådd ble blodtrykk automatisk målt etter cirka 30 s, og deltakerne fikk deretter en nedkjølingsfase. Nedkjølingsfasen var ved 100 W og varte i ≥ 2 minutter, eller til deltakeren selv ønsket å avslutte.

Figur 3.4:

Trappetrinnsprotokoll for maksimal CPET



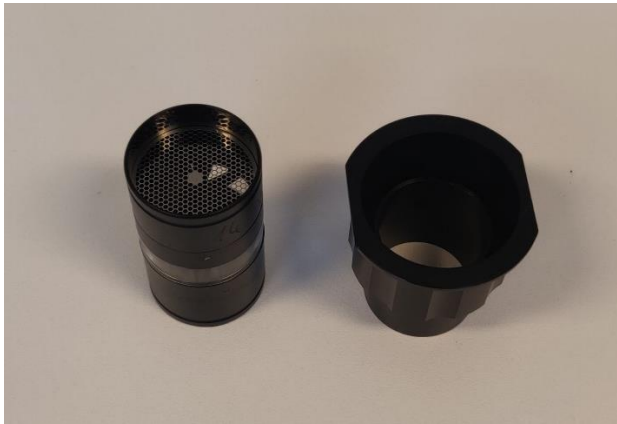
3.6 Instrumenter og målinger

3.6.1 Målemetoder og kalibrering av utstyr

For å oppnå høy reliabilitet på variablene av CPET målingene var det spesielt viktig at utstyret som ble brukt var kalibrert etter retningslinjene fra produsenten. Kalibrert utstyr vil redusere eventuelle bias ved målinger, og dersom det ikke kalibreringer utføres kan resultatene være unøyaktige. Oksygenanalysatoren som målte CPET verdier var av typen Vyntus CPX Metabolic Cart (Vyair Medical GmbH, Hoechberg, Tyskland). Testlederen var ansvarlig for kalibrering av utstyret. På testdagene ble Vyntus CPX satt til en standardisert automatisk oppvarming i femten minutter før maksimal CPET. Deretter ble det gjennomført viktige kalibreringer i rekkefølgen; O_2 / CO_2 gasskalibrering, og automatisk volumkalibrering av Digital Volume Transducer (DVT) (Bilde 3.6). Gasskalibreringen og automatisk volumkalibrering av DVT ble gjennomført etter hver test, og mellom hver deltaker. Triple V volumsensor (Bilde 3.1), Triple V adapter (Bilde 3.1) ble satt sammen for å danne en DVT (Bilde 3.2).

Bilde 3.1:

Triple V volumsensor og Triple V adapter



Bilde 3.2:

Triple V volumsensor tilkoblet Triple V adapter



Triple V volumsensor og Triple V adapter ble byttet ut med ett nytt sett mellom hver deltaker og kalibrert til ny test. DVT (Bilde 3.2) ble tilkoblet Triple V sensor LED holder og 240 cm Twin tube Sample Line (Bilde 3.3) for å danne en fullstendig DVT (Bilde 3.4) som var klar til kalibrering og brukt til CPET.

Bilde 3.3:

Twin tube Sample Line.



Bilde 3.4:

Fullstendig sammensatt DVT.



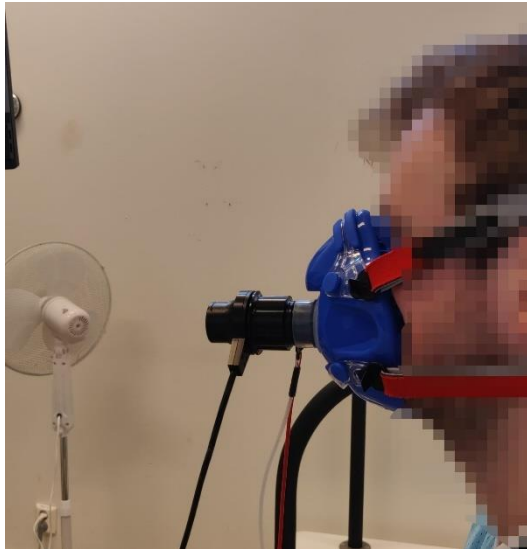
Twin tube Sample Line (Bilde 3.3) ble byttet ut mellom annenhver test ettersom det dannes kondensering og fuktighet i rørene etter deltakerne. Dersom den ikke ble byttet ut kan kondenseringen være en bias for resultatet.

For måling av indirekte kalorimetri i CPET ble det for samtlige tester og deltakere brukt pust – til – pust ansiktsmaske (BBB) (Hans Rudolph 7450 V2 series, Hans Rudolph inc., Kansas USA) (Bilde 3.5). Denne masken dekket munn og nese slik at all ekspirert- og inspirert gass ble målt gjennom festet DVT. BBB masken ble individuelt tilpasset deltakerne og strammet

med hodebånd slik at den var lufttett over nese og munn. For å sjekke lufttettheten plasserte testleder hånden der hvor DVT var plassert (Bilde 3.5), og når deltakeren pustet skulle det oppstå et vakuum der ingen luft trenger inn eller ut av masken.

Bilde 3.5:

Tilpasset Pust-til-pust maske



Bilde 3.6:

DVT tilkoblet Vyntus CPX for automatisk volumkalibrering



Det individuelle ID nummeret som tilhørte deltakeren ble skrevet inn i maskinens testsystem SentrySuite (SentrySuite V3.20, Vyaire Medical GmbH, Hoechberg, Tyskland) sammen med vekt, høyde og fødselsår. DVT ble tilkoblet Vyntus CPX (Bilde 3.6) for en siste automatisk kalibrering, og deretter ble DVT tilkoblet BBB masken som var festet på deltakeren (Bilde 3.5). Etter disse kalibreringene ble den maksimale CPET trappetrinnsprotokollen igangsatt, og avsluttet ved deltakerens utmattelse.

3.6.2 Måling av hjerteaktivitet

Samtlige deltakere ble tilkoblet 12 veis EKG elektroder for å måle og analysere hjerteaktiviteten.

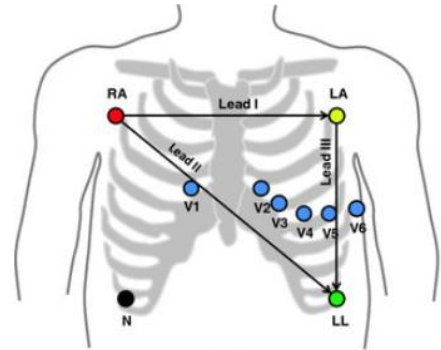
Hjerteaktiviteten ble målt med Custo cardio 300 (Custo med GmbH, 85521 Ottobrun, Germany) med tilhørende tilkobling av 12 kanals EKG elektroder på deltakerne.

Klinisk helsepersonell plasserte EKG elektrodene på deltakerne på ulike plasser på kroppen (Bilde 3.7).

Målingene fra EKG elektrodene ble fremstilt i et program på PCen slik hjerteaktiviteten kunne observeres til enhver tid. Hjertefrekvensen ble også målt via EKG elektrodene.

Bilde 3.7

Plassering av EKG elektroder (Passand – Krug et al., 2013)



3.6.3 Blodprøver

Hver testdag startet med innsamling av blodprøver. For hver deltaker ble det tatt totalt tre separate blodprøveinnsamlinger, hvor den første var før maksimale CPET, tre timer etter og 24 timer etter gjennomført test. Blodprøvene har som hensikt å samle inn troponinverdier i blodet ved tidsbestemte anledninger for å undersøke om det kan oppstå forskjeller i konsentrasjon av troponin mellom gruppene. Personene som tok blodprøvene på deltakerne var enten sykepleiere eller bioingeniører, og de som analyserte blodprøvene var fysiologer eller biokjemikere.

Det ble tatt venøse blodprøver fra en antecubital vene. Blodserum ble ekstrahert ved bruk av 5 ml serum-gel glass (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria) og deretter sentrifugert (Hettich Rotofix 32A Tuttlingen, Germany) innen 60 minutter ved 2000 G (gravitasjonskraft) i 10 minutter. Etter sentrifugering ble blodprøvene oppbevart ved +4°C og fraktet til «Avdeling for medisinsk biokjemi» ved Stavanger Universitetssjukehus for analyse innen 24 timer. Troponin ble analysert ved hjelp av en kommersielt tilgjengelig høysensitiv cTnI STAT-analyse fra Abbott Diagnostics, og analysert med en Architect Alinity I (Abbott Diagnostics, Illinois, USA).

3.7 Søkeprosess for litteratur og fagstoff

I søkeprosessen etter relevant litteratur, studier og teoretiske artikler ble det brukt ulike databaser. Databasene som ble brukt var PubMed, Research Gate og Google Scholar.

Hovedsøkeordene som ble systematisk innført i databasene var i hovedsak «*coronary artery disease, peak oxygen, cardiovascular events and disease, troponin, treatment time, exercise,*

cardiorespiratory fitness, cardiopulmonary exercise test, atherosclerosis, percutan coronary intervention».

Hovedsøkeordene ble brukt både individuelt, men også i ulike kombinasjoner for å danne en søkesetning til relevant litteratur, f.eks. «*oxygen uptake among individuals with coronary artery disease*». For å vurdere om en artikkel skulle inkluderes ble sammendraget lest.

Dersom sammendraget var forståelig, og inneholdt relevant fagstoff ble artikkelen lest i sin helhet for videre vurdering og eventuelt inkludering. En artikkel ble også inkludert dersom den inneholdt inkluderingskriteriene beskrevet under.

Inkluderingskriterier ved litteratur, studier og artikler;

Vitenskapelig litteratur, studiet eller artikkel

Fagfellevurdert

PCI behandlet (hvis aktuelt)

3.8 Databehandling og statistisk analyse

Rådata fra maksimal CPET ble lagret i SentrySuite (SentrySuite V3.20, Vyair Medical GmbH, Hoechberg, Tyskland) som en standardisert rapport med variabler som $\dot{V}O_2$, HF, RER, wattbelastning, testtid, blodtrykk før og etter CPET (systolisk og diastolisk). Verdiene fra valgte variabler ble fremstilt i rapporten som 30 sekunders gjennomsnitts intervaller.

Konsentrasjonsverdiene av troponin ble tilsendt etter analyseringer ved Universitetssykehuset i Stavanger.

SentrySuite rapporten ble omgjort fra en PDF-fil til tekstformat fil. Tekstformatfilen ble både lagret som rådata, men også kopiert for overføring til Excel (Microsoft 365, 2022) for videre databehandling. Hver enkelt deltaker fikk sitt individuelle Excel ark med rapporten fra CPET. En rekke databehandlingsprosesser og redigeringer av rapportene i Excel ble gjennomført for å gjøre det enklere å behandle dataen mellom deltakerne. Dette ble gjort på grunn av lagringen av rapporten fra SentrySuite hadde variasjoner i fremstilling av data mellom deltakerne. Et eksempel på redigering av en rapport var at det ble lagt til en tom rad i Excel arket for en deltaker, slik at starten for trappetrinnsprotokollen var i celle «A4», slik at det ble likt blant samtlige deltakere. I dataanalysene ble det anvendt ulike Excel formler for å hente ut

spesifikke verdier fra ulike variabler. De spesifikke Excel formlene hentet ut verdier fra samtlige deltakere, og fremstilte dette systematisk i et eget ark. Eksempelvis så ble det laget en formel for å hente ut « $\dot{V}O_{2peak}$ » fra samtlige deltakere, og denne verdien ble fremstilt i det individuelle arket i Excel.

Det ble hentet ut verdier både for submaksimalt $\dot{V}O_2$, $\dot{V}O_{2peak}$ og hjertefrekvens. De submaksimale wattbelastningene var henholdsvis 130, 160 og 190 W. Verdiene som ble hentet ut fra disse wattbelastningene var et gjennomsnitt av målinger fra 30 – 60 sekunder på gitt belastning. Verdier som presenteres i resultatkapitlet blir fremstilt som gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) dersom ikke annet er oppgitt.

Parametriske tester ble benyttet for undersøkelse av forskjeller mellom gruppene og sammenhenger mellom variabler. Signifikansnivået ble satt til $\alpha < 0,05$. En p-verdi $< 0,05$ ble antatt og vurdert som statistisk signifikant på alle statistiske analyser, utenom normalfordelingstest som tidligere skrevet. En p- verdi $< 0,10$ ble antatt som tendens til statistisk signifikant. For å undersøke om det var systematiske forskjeller mellom gruppene i de ulike variablene ble students t-test benyttet.

Korrelasjonsanalyser mellom ulike variabler ble anvendt for å undersøke eventuelle statistiske sammenhenger. Styrken til korrelasjonskoeffisienten ble vurdert etter skalaen foreslått av Hopkins et al. (2009) som rangeres fra -1 til +1. Korrelasjonskoeffisientene etter Hopkins et al. (2009) rangeres slik: ≤ 0.1 veldig liten, 0.1 – 0.3 liten, 0.3 – 0.5 moderat, 0.5 – 0.7 høy, 0.7 – 0.9 svært høy og ≥ 0.9 tilnærmet perfekt (Hopkins et al., 2009). Effektstørrelse mellom variabler ble vurdert etter Cohens D foreslåtte skala som rangeres etter liten ($d = 0.2$), medium ($d = 0.5$) og stor ($d = 0.8$) (Cohen, 1988). Det ble blant annet funnet en statistisk signifikant positiv korrelasjon ($p = < 0,05$) mellom kroppsvekt og submaksimal $\dot{V}O_2$ (130W $r = 0,54$; 160W $r = 0,48$; 190W $r = 0,45$) samt $\dot{V}O_{2peak}$ ($r = 0,52$), og er derfor normalisert for kroppsvekt i resultatkapitlet.

3.8.1 Normalfordeling

Hele datasettet for utvalget ble overført til programmet SPSS Statistics (IBM, 2022) for statistiske analyser. Datasettet ble testet for normalfordeling, og vurdert etter Shapiro Wilk, siden det totale utvalget ($n=37$) var < 50 stykker (Mishra et al., 2019). Variablene ble antatt som normalfordelt dersom Shapiro-Wilk ga p-verdi $> 0,05$ (Mishra et al., 2019).

Test av normalfordeling vurdert etter Shapiro-Wilk ble undersøkt på alle variablene.

Submaksimal $\dot{V}O_2$ ved 160 W, troponinverdier ved samtlige målingstidspunkt (ved ankomst,

3 timer og 24 timer etter CPET) viste p-verdi < 0.05 i en normalfordelingstest. Disse to variablene ble vurdert at de ikke kunne antas til å være normalfordelt.

Submaksimalt $\dot{V}O_2$ viste en statistisk signifikant positiv korrelasjon med kroppsvekt. $\dot{V}O_2$ normalisert for kroppsvekt ($\text{ml } \dot{V}O_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) slo ikke ut på Shapiro-Wilk ($p > 0,05$), derfor vil bare $\dot{V}O_2$ normalisert for kroppsvekt bli benyttet for sammenligning av gruppene.

Konsentrasjonsverdiene for troponin ved alle tidspunkter slo ut på Shapiro-Wilk ($p < 0,05$), og antas å ikke være normalfordelte. På grunn av store variasjoner i datasettet for troponinverdier ble logaritme anvendt. I en normalfordelingstest slo ikke logaritmen av troponinverdiene ut på Shapiro-Wilk ($p > 0,05$), og dermed antas det at dataene er normalfordelte. Samtlige variabler er altså antatt å være normalfordelte, og parametriske tester er benyttet.

3.8.2 Manglende data

I databehandlingen ble det oppdaget en ekstremverdi for systolisk og diastolisk blodtrykk for en deltaker før maksimal CPET. Deltakeren målte blodtrykk 195 / 93 mmHg før CPET, og etter testen ble det målt blodtrykk 146 / 84 mmHg. Observasjoner gjort av testleder og leger på testlokalet oppdaget at deltakeren hadde syklet til testdagen, i tillegg til at deltakeren var stresset og dette resulterte i høy måling av blodtrykk. Basert på dette ble blodtrykket fra denne deltakeren før CPET ekskludert fra databehandlingen og de statistiske analysene. Denne avgjørelsen var også i enighet med legene. Denne avgjørelsen er grunnen til at det er $n = 15$ blant CAD-behandlet gruppen i tabellen for blodtrykket i resultatkapitlet (Tabell 4.8).

3.9 Validitet og reliabilitet

Validitet indikerer til hvilken grad et instrument eller test måler det man ønsker å måle (Heale & Twycross, 2015; J. R. Thomas et al., 2015). Baselinetesten ønsker å måle konsentrasjoner av troponin i blodet til deltakerne både før og etter CPET, submaksimal $\dot{V}O_2$, $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ og andre CPET variabler. Forskningsområdet som skulle undersøkes gjenspeiles i prosedyrene for innsamling av data, hvor bruk av CPET og riktig uthenting av variabler øker validiteten. I undersøkelsen av maksimal $\dot{V}O_2$ ble den høyeste 30 s målingen benyttet som $\dot{V}O_{2\text{peak}}$. Dette ble gjort fordi ulike protokoller kan gi litt ulike resultater, og man kan ikke være helt sikre på om man har målt den faktiske maksimale $\dot{V}O_2$ for et individ. Derfor ble $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ anvendt siden dette var den høyeste oppnådde og målte $\dot{V}O_2$ for denne protokollen.

Reliabilitet er nøyaktigheten, og hvorvidt et instrument evner å konsekvent måle samt gi de samme resultatene fra samme test eller situasjon (Heale & Twycross, 2015; Thomas et al.,

2015). En test kan ikke antas til å være valid dersom den ikke er reliabel (Thomas et al., 2015). For å sikre høy reliabilitet for innsamling av data under maksimal CPET var protokoller for kalibrering av utstyret viktig. Volumkalibrering og O₂ / CO₂ kalibrering ble automatisk gjennomført av Vyntus CPX mellom hver deltaker, og bruk av øvrige utstyr ble også nøye gjennomgått. I gjennomføringen av maksimal CPET var det de samme testlederne som hadde ansvar for innsamling av data fra maksimal CPET. Testlederne var erfarne med bruk av utstyret, og for gjennomføring av nødvendige kalibreringer av utstyr for CPET. Dette sikret høy reliabilitet på testene, og økte troverdigheten for oppgaven. Automatiske kalibreringer, nøye gjennomganger for bruk av øvrige utstyr, og samme testledere bidro til å øke reliabiliteten for datainnsamlingen til denne oppgaven.

For å måle gassutveksling under en CPET brukes det ofte en gassanalysator. I denne oppgaven ble gassanalysatoren Vyntus CPX brukt, som er etterfølgeren av den høyst reliable Oxycon Pro (Groepenhoff et al., 2017). Vyntus CPX har blitt sammenlignet med Oxycon Pro, og andre analysatorer, og viste likheter i reliabilitet i målinger av gassutveksling og ventilasjon (Groepenhoff et al., 2017). Produsenten har oppgitt en måleusikkerhet i sin tekniske brosjyre på 0,05% for O₂ cellen i analysatoren. Dag til dag reliabiliteten av Vyntus CPX viser lite variasjon for respiratoriske gasser med variasjonskoeffisient 5,2 %, 6,6 % og 3,2 % for henholdsvis $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ og RER (Iraki et al., 2023).

Blodprøvene for innsamling av troponin konsentrasjoner i denne oppgaven ble analysert av Architect Alinity I (Abbot Diagnostics, Illinois, USA). Seo et al. (2020) undersøkte reliabiliteten og variasjonen for Architect Alinity I for målinger av troponin konsentrasjoner, og variasjonskoeffisient viser 2,2% og 3,6%, og det konkluderes med at utstyret har en god analytisk nøyaktighet og reliabilitet.

4 Resultater

De to gruppene, CAD-behandlet og Kontroll ble ved inklusjon matchet på alder. Resultatene viser at det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene verken på alder, høyde eller vekt, selv om gjennomsnittlig vekt var noe høyere for CAD-behandlet ($p > 0.05$, Tabell 4.1).

Tabell 4.1

Karakteristika for deltakerne i de to gruppene. Dataene er oppgitt som gjennomsnitt \pm standardavvik.

	Totalt (n=37)	CAD-behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
Høyde (cm)	179,4 \pm 7,3	179,6 \pm 8,4	179,1 \pm 6,4	0,85
Vekt (kg)	84,7 \pm 12,9	86,0 \pm 13,2	83,8 \pm 12,9	0,61
Alder (år)	60,0 \pm 8,9	60,4 \pm 8,7	59,6 \pm 9,2	0,80

4.1 Maksimal aerob power

Tid til utmattelse (TTU) for samtlige deltakere var i gjennomsnitt 491 s \pm 119 s, hvor tiden for CAD-behandlet og Kontroll gruppen var henholdsvis 480 s \pm 139 s og 499 s \pm 104 s (Tabell 4.2). Gitt den faste protokollen vil TTU henge nært sammen med MAP. Denne var for samtlige deltakere i gjennomsnitt 320 \pm 61 W, og normalisert for kroppsvekt henholdsvis 3,8 \pm 0,7 W. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i TTU eller MAP, hverken i absolutte verdier eller etter normaliseringen for kroppsvekt (alle $p > 0.05$, Tabell 4.2).

Tabell 4.2

Tid til utmattelse (TTU) og maksimal aerob power (MAP) for de to gruppene. Verdiene er oppgitt som gjennomsnitt \pm standardavvik

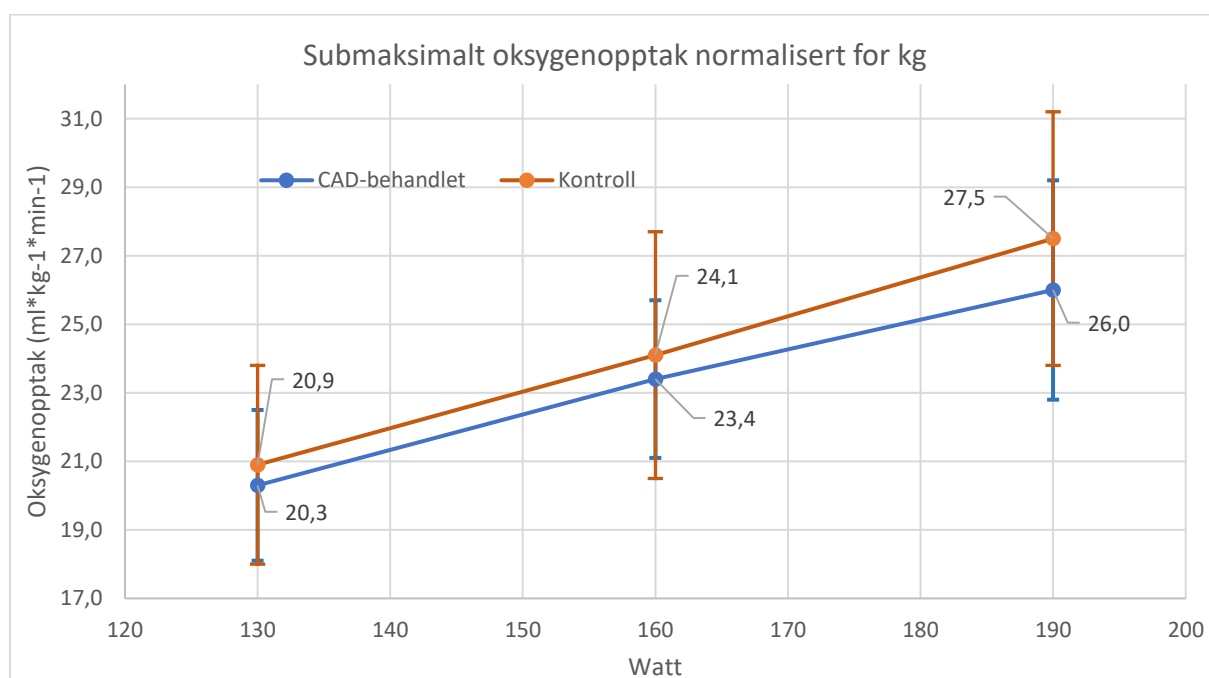
Variabel	CAD - behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
TTU	480 \pm 139	499 \pm 104	0,66
MAP	316 \pm 72	323 \pm 53	0,74
MAP / kg	3,7 \pm 0,8	3,9 \pm 0,7	0,38

4.2 Submaksimalt oksygenopptak

Oksygenopptak normalisert for kroppsvekt viser gradvis økning for samtlige deltakere (Figur 4.1). For CAD – behandlet og Kontroll var det ingen statistisk signifikant forskjell i oksygenopptak normalisert for kroppsvekt ved submaksimal belastning ($p > 0.05$, tabell 4.3).

Tabell 4.3*Submaksimalt oksygenopptak normalisert for kroppsvekt (ml O₂ • kg⁻¹ • min⁻¹)*

Belastning	Totalt (n=37)	CAD - behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
130W	20,7 ± 2,6	20,3 ± 2,2	20,9 ± 2,9	0,49
160W	23,8 ± 3,1	23,4 ± 2,3	24,1 ± 3,6	0,49
190W	26,8 ± 3,5	26,0 ± 3,2	27,5 ± 3,7	0,22

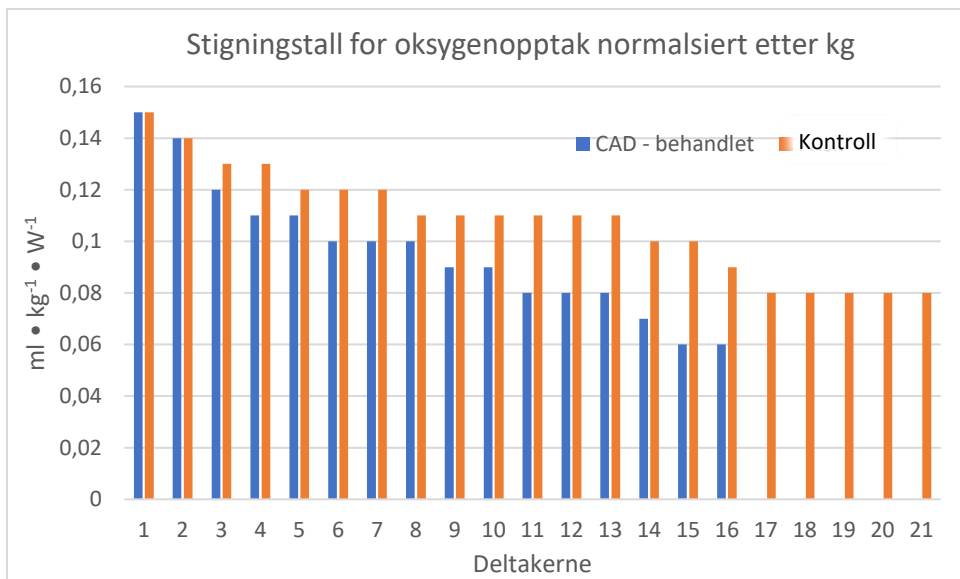
Figur 4.1*Submaksimalt oksygenopptak (ml O₂/min) normalisert for kg mellom gruppene*

4.2.1 Stigningstall av submaksimalt oksygenopptak normalisert for kg

Stigningstallet for oksygenopptaket blant alle deltakerne var $0,103 \pm 0,023 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{W}^{-1}$ beregnet fra de submaksimal wattbelastningene 130, 160 og 190W. For CAD – behandlet og Kontroll var stigningstallet henholdsvis $0,096 \pm 0,026 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{W}^{-1}$ og $0,108 \pm 0,021 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{W}^{-1}$. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i stigningstall mellom gruppene ($p = 0.16$).

Figur 4.2

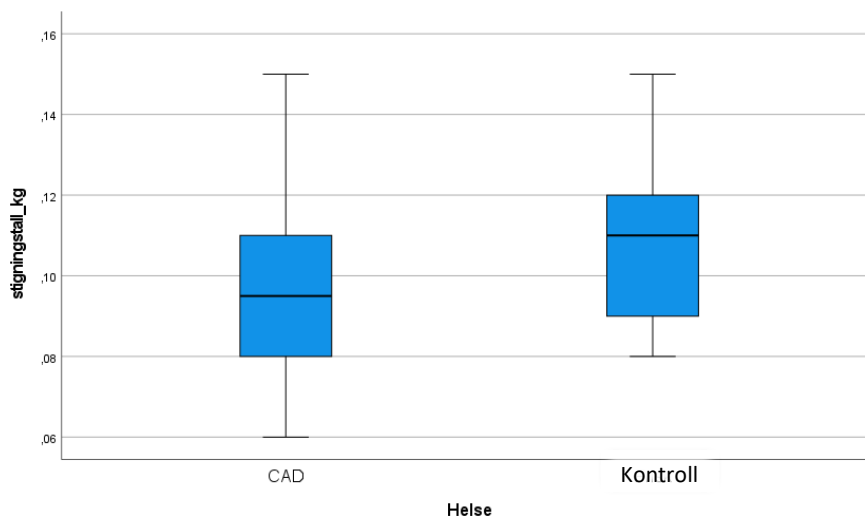
Stigningstallet for deltakerne rangert fra høyeste til laveste i de to gruppene



Boksplottet for stigningstallet mellom gruppene viser innen den interkvartile rangen at Kontrollgruppen har en høyere median sammenlignet med CAD-behandlet.

Figur 4.3

Boksplott for stigningstall



4.3 Høyeste målte oksygenopptak

Det høyeste målte oksygenopptaket for deltakerne samlet sett var i gjennomsnitt $3280,1 \pm 586,7$ ml/min. Normalisert for kroppsvekt tilsvarte det henholdsvis $39,1 \pm 6,6$ ml · kg⁻¹ · min⁻¹.

Det var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene CAD-behandlet og Kontroll i høyeste målte oksygenopptak normalisert for kroppsvekt ($p = 0.049$, Tabell 4.4).

95% konfidensintervall (CI) for samtlige deltakere i $\dot{V}O_{2peak}$ normalisert for kroppsvekt var mellom nedre 36,9 ml•kg⁻¹•min⁻¹ og øvre 41,2 ml•kg⁻¹•min⁻¹. Dette betyr at vi kan tolke dataene med 95% sikkerhet at gjennomsnittet for $\dot{V}O_{2peak}$ normalisert for kroppsvekt mellom samtlige deltakere er mellom disse nedre og øvre grenseverdiene [36.9, 41,2]. Effektstørrelsen av $\dot{V}O_{2peak}$ mellom gruppene ble målt med Cohen's D og var D = -0,67, 95% CI [-1.33, 0,01] som indikerer en medium til stor effekt.

Tabell 4.4

Høyeste målte oksygenopptak

Variabel	CAD - Behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml / min)	3148 ± 678	3381 ± 500	0,258
$\dot{V}O_{2peak}$ / kg (ml•kg ⁻¹ •min ⁻¹)	36,7 ± 5,9	40,9 ± 6,6	0,049

4.4 Hjerterefrekvens

Gjennomsnittlig hjerterefrekvens var høyere for CAD – behandlet sammenlignet med Kontroll ved submaksimal wattbelastning (Tabell 4.5), men det var ingen statistisk signifikant forskjell i hjerterefrekvens mellom gruppene hverken ved submaksimal eller maksimal hjerterefrekvens (p > 0.05, Tabell 4.5).

Tabell 4.5

Hjerterefrekvens (slag pr minutt) ved ulike belastninger i de to gruppene.

Verdiene er gjennomsnitt ± standardavvik.

Variabel	Totalt (n=37)	CAD - behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
HF130W	113 ± 13	116 ± 13	110 ± 12	0,16
HF160W	120 ± 14	124 ± 15	117 ± 12	0,13
HF190W	128 ± 15	133 ± 16	125 ± 12	0,11
HFmaks	163 ± 12	163 ± 12	163 ± 11	0,94

Gjennomsnittlig prosentvis hjerterefrekvens av maksimal hjerterefrekvens var høyere for CAD-behandlet gruppen sammenlignet med Kontroll gruppen, men det var ingen statistisk signifikant forskjell i prosent av maksimal hjerterefrekvens mellom gruppene (p > 0.05, Tabell

4.6). Derimot, så var det en statistisk signifikant tendens til forskjell mellom gruppene ved submaksimal 160 W og 190 W (Tabell 4.6).

Tabell 4.6

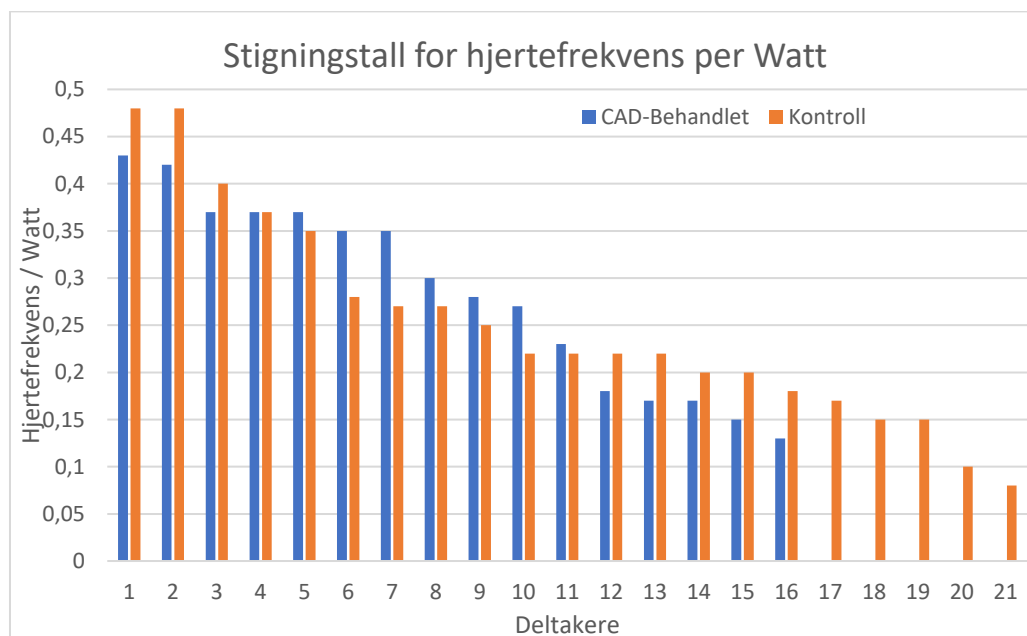
% HF av HFmaks ved submaksimal wattbelastning

Belastning	Totalt (n=37)	CAD - behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
130W	69% ± 7%	71% ± 7%	67% ± 6%	0,106
160W	74% ± 8%	76% ± 8%	72% ± 7%	0,099
190W	79% ± 9%	82% ± 9%	77% ± 8%	0,095

Stigningstallet for hjertefrekvens blant deltakerne var $0,265 \pm 0,107$ slag \cdot min⁻¹ \cdot W⁻¹ beregnet fra de submaksimale wattbelastningene 130, 160 og 190 W. For CAD-behandlet og Kontroll var stigningstallet i gjennomsnitt henholdsvis $0,284 \pm 0,101$ slag \cdot min⁻¹ \cdot W⁻¹ og $0,250 \pm 0,111$ slag \cdot min⁻¹ \cdot W⁻¹. Det var ingen statistiske signifikante forskjeller i stigningstall for hjertefrekvens mellom gruppene ($p = 0.35$).

Figur 4.4

Stigningstallet av hjertefrekvens for deltakerne rangert fra høyeste til laveste i de to gruppene



4.5 Logaritme av troponin

Logaritme av troponinverdiene for gruppene viser at CAD – behandlet gruppen i gjennomsnitt har litt høyere verdier sammenlignet med Kontroll – gruppen, men det er ingen statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene ($p > 0,05$, Tabell 4.7).

Tabell 4.7*Logaritme (LN) av troponin (cTn) ved ulike tidspunkter*

Tidspunkt	CAD-behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
0t ¹	1,86 ± 1,03	1,41 ± 0,91	0,17
3t ²	2,50 ± 0,72	2,28 ± 0,75	0,36
24t ³	2,24 ± 0,94	1,88 ± 0,82	0,24

4.6 Systolisk og diastolisk blodtrykk

Systolisk og diastolisk blodtrykket for begge gruppene var før testen henholdsvis 154,1 ± 16,0 mmHg og 92,8 ± 9,7 mmHg, og etter testen henholdsvis 196,5 ± 37,8 mmHg og 86,0 ± 12,63 mmHg. Blodtrykket for gruppene CAD-behandlet og Kontroll viser ingen statistisk signifikant forskjell i systolisk og diastolisk blodtrykket hverken før eller etter maksimal CPET (alle p-verdier >0.05, Tabell 4.8).

Tabell 4.8*Blodtrykk*

Variabel (mmHg)	CAD - behandlet (n=15)	Kontroll (n=21)	P-verdi
Psys-før ⁴	157,5 ± 19,2	151,6 ± 13,1	0,32
Pdia-før ⁵	96,0 ± 6,8	90,5 ± 10,9	0,07
Psys-slutt ⁶	195,8 ± 46,5	197,0 ± 31,3	0,93
Pdia-slutt ⁷	89,4 ± 9,8	83,6 ± 14,0	0,15

4.7 Oksygenpuls normalisert for kroppsvekt

Oksygenpuls for samtlige deltakere viser en gradvis økning mellom submaksimal wattbelastning 130, 160 og 190W normalisert for kroppsvekt (Tabell 4.9). Mellom gruppene var det ingen statistisk signifikant forskjell i O₂puls (p = 0.050, Tabell 4.9). O₂puls ved 190W

¹ Troponin måling ved ankomst

² Troponin måling 3 timer etter CPET

³ Troponin måling 24 timer etter CPET

⁴ Systolisk blodtrykk målt før CPET

⁵ Diastolisk blodtrykk målt før CPET

⁶ Systolisk blodtrykk målt etter fullført CPET

⁷ Diastolisk blodtrykk målt etter fullført CPET

har en tendens til å være statistisk signifikant forskjell mellom gruppene ($p = 0.050$, tabell 4.9).

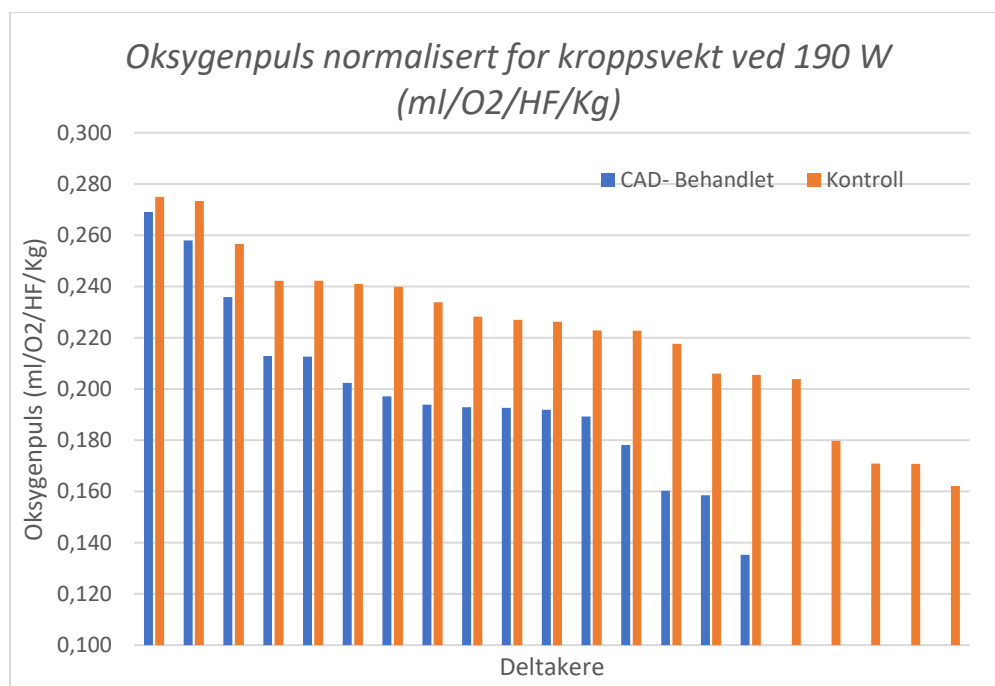
Tabell 4.9

*Oksygenpuls normalisert for kroppsvekt ved ulike ytre belastninger
(ml/O₂/HF/Kg)*

Belastning	Totalt (n=37)	CAD - Behandlet (n=16)	Kontroll (n=21)	P-verdi
130W	0,186 ± 0,030	0,178 ± 0,029	0,192 ± 0,029	0,159
160W	0,201 ± 0,032	0,192 ± 0,032	0,207 ± 0,031	0,149
190W	0,212 ± 0,034	0,199 ± 0,035	0,221 ± 0,031	0,050
Peak	0,243 ± 0,039	0,229 ± 0,041	0,254 ± 0,035	0,068

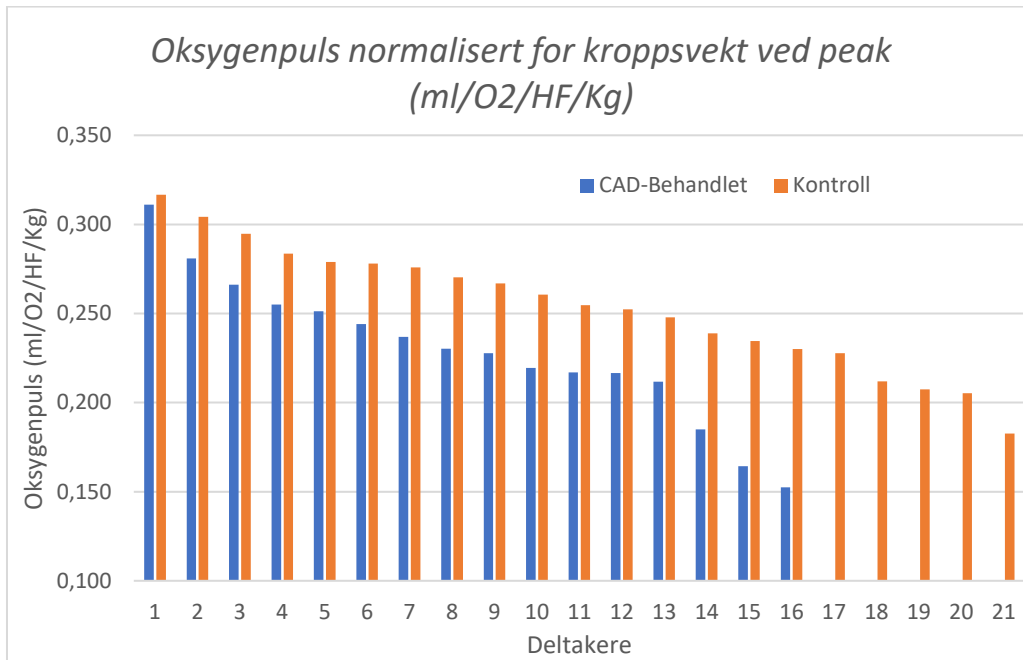
Figur 4.5

Individuelle verdier for oksygenpuls normalisert for kroppsvekt ved 190 W rangert fra høyeste til laveste i de to gruppene



Figur 4.6

Individuelle verdier for oksygenpuls normalisert for kroppsvekt ved peak rangert fra høyeste til laveste i de to gruppene



4.8 Korrelasjoner av variabler mellom gruppene

Test for korrelasjon viser at logaritme ved 3 timer (LN-cTnl 3t) korrelerer med HFmaks for CAD- behandlet gruppen, men ikke for kontrollgruppen (Tabell 4.10). Den signifikante korrelasjonen mellom LN-cTnl-3t og HFmaks for CAD-Be-handlet viser en negativ trend sammenlignet med Kontroll som viser en positiv trend.

Tabell 4.10

Korrelasjon

Variabel	CAD-behandlet (p -verdi)	Kontroll (p -verdi)
LN-cTnl - 3t / HFmaks	r = - 0,59 (0,02)	r = 0,11 (0,65)
O ₂ puls _{peak} - alder	r = - 0,53 (0,04)	r = - 0,37 (0,10)
O ₂ puls _{peak} – høyde	r = 0,75 (< 0,01)	r = 0,41 (0,06)
O ₂ puls _{peak} - kroppsvekt	r = 0,59 (0,02)	r = 0,44 (0,04)
O ₂ puls _{peak} /kg - kroppsvekt	r = - 0,21 (0,43)	r = - 0,61 (< 0,01)

For CAD-behandlet gruppen viser O₂pulspeak statistiske signifikante korrelasjoner med alder, høyde og kroppsvekt, men for Kontroll gruppen kun statistisk signifikant korrelasjon mellom peak O₂ puls og kroppsvekt.

5 Diskusjon

Fysisk kapasitet er kjent for å bli redusert på grunn av CAD som følge av aterosklerose som fører til iskemi, som betyr at det er redusert blodsirkulasjon og oksygentilførsel til arbeidende muskler og hjerte (Alias & Reddi, 2021; Ariansen et al., 2014; Boyette & Manna, 2023; Britton et al., 2012; Marcin et al., 2021; Patterson et al., 2021; Pavia et al., 1999; Thirapatarapong et al., 2014; Yamamoto et al., 2016). Individuer som behandles for CAD blir ofte behandlet med PCI, og denne metoden skal redusere iskemi samt forbedre symptomer som kan påvirke kardiorespiratorisk kapasitet (Abdullah et al., 2017). Det er funn av signifikante forbedringer av kardiorespiratorisk kapasitet og prestasjon, deriblant submaksimalt $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ blant individer som er behandlet for CAD med PCI sammenlignet med individer med CAD uten PCI behandling (Adachi et al., 2000; Barmeyer & Meinertz, 2002; Inbar et al., 2008; Klainman et al., 1998; Mashayekhi et al., 2017).

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke om CAD individer som er behandlet med PCI kan sidestilles med friske individer, eller om behandlede individer fremdeles har redusert kardiorespiratorisk kapasitet, målt med en CPET trappetrinnsprotokoll, i en sammenligning med friske individer uten kardiovaskulære sykdommer.

Funnene fra denne oppgaven tyder på at tidligere CAD pasienter, som gruppe, fremdeles har noe redusert $\dot{V}O_{2peak}$ etter behandling med PCI i en sammenligning med friske individer uten kardiovaskulære sykdommer. Hovedfunnene i studien var at CAD-behandlet hadde moderat lavere $\dot{V}O_{2peak}$ (Tabell 4.4), viste tendens til lavere O_2 puls ved 190 W og peak (Tabell 4.9), og tendens til høyere diastolisk blodtrykk før maksimal CPET i forhold til Kontroll (Tabell 4.8). Resultatene viser også at CAD-behandlet hadde en tendens til høyere relative prosent av HF_{maks} sammenlignet med Kontroll ved henholdsvis 160 og 190W (Tabell 4.6). Det var også signifikante korrelasjoner mellom O_2 puls ved $\dot{V}O_{2peak}$ og henholdsvis høyde, alder og vekt. Utover dette viste t-testene ingen statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene, med tanke på submaksimal $\dot{V}O_2$, absolutt hjertefrekvens, MAP, logaritme av troponin eller blodtrykk etter testen.

5.1 Høyeste målte oksygenopptak

Trappetrinnsprotokollen i CPET ga en statistisk signifikans forskjell mellom gruppene CAD – behandlet og Kontrollgruppen i høyeste målte oksygenverdi $\dot{V}O_{2peak}$ normalisert for kroppsvekt ($p = 0,049$). Dette betyr etter testprotokollen oppnådde deltakerne i Kontroll et høyere maksimalt opptak av O_2 sammenlignet med CAD-behandlet gruppen.

Korrelasjonsanalyser ga en statistisk signifikant positiv korrelasjon mellom $\dot{V}O_2$ og kroppsvekt, og derfor var $\dot{V}O_{2peak}$ variabelen normalisert for kroppsvekt. Dersom $\dot{V}O_{2peak}$ ikke var normalisert for kroppsvekt var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (Tabell 4.4). Høyere kroppsvekt vil ha fysiologiske fordeler for $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ sammenlignet med et individ med vesentlig lavere kroppsvekt. Fysiologiske fordeler som økt lungekapasitet, større hjerte med et høyere slagvolum og minuttvolum, og for enkelte en bedre arbeidsøkonomi på ergometersykkel. Basert på dette og med tanke på korrelasjonsanalysene, så var det å normalisere $\dot{V}O_{2peak}$ for kroppsvekt et viktig metodisk grep for denne oppgaven. På den andre siden så vil et individ med høyere kroppsvekt ha mer muskelmasse som da vil ha et høyere oksygenbehov og oksygenkrav, eller at individet har økt fettmasse som vil få en negativ påvirkning etter normaliseringen av $\dot{V}O_{2peak}$ for kroppsvekt. Dette diskuteres senere i kapitlet.

Effektstørrelse er et mål på hvor stor forskjell det er mellom grupper, og Cohens D kan estimere effektstørrelsen basert på gjennomsnitt mellom to grupper (Sullivan & Feinn, 2012). I undersøkelse av Cohens D for gjennomsnittet av $\dot{V}O_{2peak}$ mellom CAD-behandlet og Kontroll ga det en medium til stor effektstørrelse på -0,67, 95% CI [-1.33, 0,01]. Dette betyr at denne oppgavens CPET trappetrinnsprotokoll ga en medium til stor forskjell i effektstørrelse av gjennomsnittverdier for $\dot{V}O_{2peak}$ mellom gruppene. Effektstørrelsen fra Cohens D kan gi en forståelse for graden av forskjeller mellom grupper, sammenlignet med statistisk signifikans som undersøker om forskjellen kunne ha oppstått ved tilfeldighet (Sullivan & Feinn, 2012). En utfordring ved å bruke Cohens D kan være å tolke verdien av effektstørrelsen i undersøkelse av forskjeller mellom grupper. Effektstørrelsen av gjennomsnittverdier for $\dot{V}O_{2peak}$ mellom gruppene i denne oppgaven målt med Cohens D ga $d = -0,67$ som er en medium til høy effekt. Det kan være utfordrende å tolke hvor stor denne forskjellen faktisk var. Til sammenligning så vil gjennomsnittet mellom gruppene være mer intuitivt, og kan gi en tydeligere forskjellsverdi som er lettere å tolke. For eksempel å undersøke forskjellen i gjennomsnittsverdiene av $\dot{V}O_{2peak}$ normalisert for kroppsvekt (Tabell 4.4), vil det gi en forskjellsverdi på $4,2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. En forskjellsverdi av gjennomsnittene og en p verdi kan gi en tydeligere tolkning av de faktiske forskjellene mellom to grupper sammenlignet med Cohens D.

5.2 Styrker og svakheter

Rekrutteringen av utvalget ble vurdert og kontrollert av NEEDED Diagnostics. Statistiske tester for utvalget i denne oppgaven ga ingen statistisk signifikant forskjell mellom alder, kroppsvekt og kroppshøyde (Tabell 4.1). Derimot, så var det variasjoner mellom minimum og maksimum verdi av disse karakteristika for deltakerne som kan ha betydning for resultatene. Blant deltakerne i begge gruppene var minimumsverdien av høyde, kroppsvekt, og alder henholdsvis 167 cm, 65 kg og 44 år. Til sammenligning var maksimum verdien for samme variabler henholdsvis 196 cm, 121 kg og 74 år. Mellom disse variablene var det stor differanse, og slike variasjoner i utvalgets karakteristika kan være en bias som kan danne skjevhet i resultatene. Et individ som har økt kroppshøyde og kroppsvekt vil ha fysiologiske fordeler for $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$, sammenlignet med et individ som er lavere og veier mindre. På den andre siden, så ble utvalget i denne oppgaven naturlig fordelt på gruppene slik at det var tilnærmet like differanser mellom minimum og maksimum verdier på nevnte variabler. For eksempel ved variabelen alder så var minimum og maksimum verdien blant CAD-behandlet henholdsvis 44 år og 74 år, og blant Kontroll henholdsvis 44 år og 72 år. Naturlig jevn fordelingen mellom gruppene var også tilfellet for variablene kroppshøyde og kroppsvekt. Det var en metodisk styrke for denne oppgaven at det ikke var statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene ved alder, kroppshøyde eller kroppsvekt.

Maksimalt oksygenopptak er begrenset av evnen til det kardiorespiratoriske og kardiovaskulære systemet til å ikke tilføre tilstrekkelig mengde oksygen til arbeidende muskler, slik at oksygenbehovet overgår oksygentilførselen (Amann, 2012; Bassett & Howley, 2000). Fysiologiske faktorer som kan påvirke $\dot{V}O_2$ er diffusjonskapasiteten til det pulmonale systemet, maksimalt minuttvolum, kapasiteten til transport av oksygen i blodet og opptaksevnen til arbeidende skjelettmuskler (Bassett & Howley, 2000). Det er flere faktorer som kan ha betydning for maksimalt oksygenopptak, men minuttvolumet til hjertet er en nøkkelfaktor (Sampson et al., 1999; Wilmore et al., 2001). Minuttvolumet til hjertet som fysiologisk faktor for økt $\dot{V}O_2$ er et konsept som daterer helt tilbake til 1923 i studiet til Hill & Lupton (1923). I en belastningstest med økende ytre belastning vil hjertefrekvensen øke, og dermed vil minuttvolumet også øke slik at hjertet pumper ut en større mengde blod sammenlignet med hvile. Dersom individer lider av CAD eller har tegn til sykdommen vil blodsirkulasjonen til hjertet reduseres, og dermed vil også hjertes minuttvolum bli redusert. Restenose kan føre til iskemi, og dette vil føre til at hjertets minuttvolum også blir redusert.

Det er ulike kriterier som benyttes i en vurdering av en deltakers fysisk anstrengelse, og om deltakeren har oppnådd maksimalt fysisk anstrengelse i en maksimal CPET. Konseptet av å oppnå et oksygenplatå under trappetrinnsbelastningstest er ofte benyttet som kriterier for vurdering av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ eller $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (Smirmaul et al., 2013). Dette konseptet dateres helt tilbake til Hill & Lupton (1923) sine undersøkelser av oksygenplatå. Konseptet beskriver dersom ytre belastning ikke videre utvikler eller øker $\dot{V}O_2$, vil dette nivået representere kardiovaskulære kapasitet. Oppnåelse av oksygenplatået kan ikke alltid bekreftes, og det kan være vanskelig å vurdere om ett individ faktisk har oppnådd et oksygenplatå. På grunn av utfordringer i vurderingen om ett individ har oppnådd et oksygenplatå, kan andre fysiologiske variabler inkluderes som vurderingsgrunnlag (Smirmaul et al., 2013). Kriterier som kan brukes for å vurdere maksimal kapasitet er RER, måling av post-test blodlaktat konsentrasjon, maksimal hjerterefrekvens, deltakerens opplevde anstrengelse (BORG skala), eller en kombinasjon av alle disse variablene (Edvardsen et al., 2014; Smirmaul et al., 2013).

RER verdi kan være et estimat for vurdering av fysisk anstrengelse i gjennomførelse av en maksimal CPET. RER verdier ≥ 1.0 , 1.10, eller 1.15 kan vurderes som maksimal fysisk anstrengelse for en protokoll som har formål med å måle $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ eller $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (Arena et al., 2011; Balady et al., 2010; Mezzani, 2017; Nelson et al., 2010). Økningen av RER verdi under en maksimal belastningstest er på grunn av en ubalanse mellom produksjon av avfallsstoffer i arbeidende muskler, og eliminering av disse stoffene gjennom det kardiovaskulære- og pulmonale systemet (Edvardsen et al., 2014). Deltakerne i denne oppgaven hadde i gjennomsnitt RER verdier ved $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ $1,22 \pm 0,08$, og for CAD-behandlet og Kontroll henholdsvis $1,21 \pm 0,06$ og $1,23 \pm 0,09$. Basert på gjennomsnittsverdiene for RER både for samtlige deltakere, men også mellom gruppene, kan det tyde på at deltakerne har oppnådd tilnærmet maksimal fysisk anstrengelse. Chen et al. (2002) trekker frem fra sitt meta analysestudiet at RER verdi er sannsynligvis den beste indikatoren for fysisk anstrengelse.

En god indikator i vurdering av fysisk anstrengelse er å måle blodlaktat etter gjennomført maksimal CPET. Dersom blodlaktat målingene er mellom 4 mmol til 17 mmol, kan det indikere at individet har utført en test med høy fysisk anstrengelse (Edvardsen et al., 2014; Poole & Jones, 2017). Når den ytre belastningen øker, som på en ergometersykkel i form av watt, vil de arbeidende musklene akkumulere laktat. Dersom den ytre belastningen fortsetter å øke vil det oppstå et større oksygenbehov for de arbeidende musklene, og da kreves det at det pulmonale- og vaskulære systemet tilfører mer O_2 der det er behov (Poole & Jones, 2017). Dersom belastningen fortsetter å øke, slik at det er mangel på O_2 i de arbeidende musklene vil

dette føre til økende konsentrasjoner av laktat frem til utmattelse. En svakhet i denne oppgavens protokoll var at det ikke ble målt konsentrasjon av post-test blodlaktat blant deltakerne. Dersom dette hadde vært målt kunne det vært en indikator for fysisk anstrengelsen sammen med RER verdien, men også for å undersøke om det kunne oppstå forskjeller mellom gruppene CAD- behandlet og Kontroll.

For å måle og estimere intensiteten på en test er BORG skalaen ofte brukt som et kvantitativt mål, hvor deltakeren selv estimerer opplevd anstrengelse ved ulike belastninger (Chen et al., 2002; Edvardsen et al., 2014). Denne skalaen er mellom 6 til 20. Protokollen for denne oppgaven brukte ikke BORG skalaen i estimering av deltakernes opplevde anstrengelse ved ulike wattbelastninger. Dersom BORG skalaen hadde vært inkludert kunne dette ha vært et bidrag i vurderingen av oppnådd maksimal fysisk anstrengelse sammen med RER verdien. Derimot, så avdekker Chen et al. (2002) at BORG skalaen ikke har den validiteten som tidligere antatt når skalaen har blitt undersøkt i en statistisk korrelasjonstest med hjertefrekvens, blodlaktat, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}O_{2maks}$, og RER. Chen et al. (2002) understreker derimot at BORG skalaen viser en korrelasjonskoeffisient på 0,62 med CPET variablene, men tidligere har det vært antatt korrelasjonskoeffisient mellom 0,80 og 0,90.

Selv om ikke målinger av konsentrasjon for post-test blodlaktat eller BORG skala ble brukt i denne oppgavens protokoll for vurdering av fysisk anstrengelse og oppnådd maksimalt oksygenopptak, ble RER verdier og observasjoner av deltakerne brukt som vurderingsgrunnlag. Som vurderingsgrunnlag ble en helhetlig observasjon av deltakerne opp mot maksimal fysisk anstrengelse anvendt, hvor blant annet redusert tråkkfrekvens (<60 RPM) etter økning av ytre belastning var et kriterier som ble sett etter. Dersom $\dot{V}O_2$ utviklet seg til en reduserende trend på grunn av økning av ytre belastning, var dette også observasjoner som ble vurdert til maksimal fysisk anstrengelse og oppnådd $\dot{V}O_{2peak}$. Edvardsen et al. (2014) understreker at RER verdier $\geq 1,15$ vil resultere i høyere målinger av $\dot{V}O_{2peak}$, sammenlignet med RER verdier $\leq 1,0$.

Poole et al. (2008) mener at dersom man benytter fikserte kriterier for oppnåelse av maksimal fysisk anstrengelser og $\dot{V}O_{2peak}$, kan det gi en underestimering av den faktiske $\dot{V}O_{2peak}$ verdier for opp mot 26 % feilmargin. Fikserte kriterier som RER verdi mellom 1.10 og 1.15, blodlaktat mellom 8 til 10 mmol og estimert maksimal hjertefrekvens basert på alder kan gi underestimeringer av maksimal fysisk anstrengelse eller oppnåelse av faktisk $\dot{V}O_{2peak}$.

En viktig fysiologisk faktor som kan ha betydning for $\dot{V}O_{2peak}$ er mengden hemoglobin i blodet, som skal frakte O_2 fra lungediffusjonen til de arbeidende musklene (King & Lowery, 2023). I den arterielle blodsirkulasjonen vil det binde seg omtrent 1,34 ml med O_2 per gram hemoglobin, og dersom et individ har økt konsentrasjon med hemoglobin vil dette være en fordel i målinger av $\dot{V}O_2$ (Houghton et al., 2020). Konsentrasjonsmengden av hemoglobin i blodet har en sammenheng med fysisk kapasitet. Dersom man trener mye ved høy intensitet og belastning vil kroppen tilpasse seg dette behovet ved å produsere større mengder røde blodceller (Houghton et al., 2020; Marengo-Rowe, 2006). En økning av 1 gram hemoglobin vil øke oksygentransporten til arbeidende muskler, som vil øke $\dot{V}O_2$ med omtrent $3,6 \text{ ml } O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ (Houghton et al., 2020; Marengo-Rowe, 2006). I denne oppgavens protokoll var det ikke kontrollert eller målt mengden hemoglobin i blodet mellom deltakerne og gruppene. Dersom dette hadde blitt kontrollert, kunne det ha økt troverdigheten for oppgaven. Måling av hemoglobin kunne vært målt gjennom blodprøver før maksimal CPET. Dersom dette hadde blitt gjennomført kunne det avdekket eventuelle forskjeller mellom individene i gruppene, og dersom det hadde oppstått signifikante forskjeller mellom gruppene kunne det hatt en stor betydning for resultatene av $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$.

Individer som er behandlet med PCI for CAD vil ha en risiko for tilbakefall av aterosklerose som kan videre føre til iskemi, og dette kalles restenose (Cheng et al., 2019). Risikofaktorer som dårlig kosthold og inaktivitet er variabler som kan være årsaker for restenose. Individer som har blitt PCI behandlet med BMS kan ha en risiko av restenose for opp mot 20% til 40%, og individene som har blitt behandlet med DES omtrent 10% sjanse for restenose (Ahn et al., 2015; Cheng et al., 2019; Hao et al., 2010; Kokkinidis et al., 2017). Hao et al. (2010) undersøkte forskjellen mellom BMS og DES som behandling for individer med CAD fire år etter behandling. Resultatene viste at DES behandling for CAD vil ha en redusert sannsynlighet for restenose sammenlignet med BMS. Cheng et al. (2019) undersøkte hvor mange av utvalget ($n= 1132$) som fikk restenose etter DES behandling for CAD, og blant utvalget fikk 93 av dem restenose som er cirka 8,2%. Dette er konsekvent med andre studier som estimerer en 10% sjanse for restenose etter PCI behandling med DES metoden (Ahn et al., 2015; Hao et al., 2010; Kokkinidis et al., 2017; Serruys et al., 2009).

Individene som ble fordelt i CAD-behandlet gruppen var alle behandlet med PCI, men det varierte i behandlingstiden. Enkelte deltakere var behandlet for 1 år siden, men det var også individer behandlet for 15 år siden. Individene som ble fordelt i gruppen Kontroll ble undersøkt i en CT etter underliggende og eventuelle uoppdagede trange koronararterier eller

om individet hadde CAD. Prosedyren for CT undersøkelse av koronararteriene ble ikke gjennomført på individene i CAD-Behandlet gruppen. Det kan da være en 10% sannsynlighet for at deltakerne i CAD-behandlet foretok en maksimal CPET med uoppdaget restenose. Behandlingen for CAD med PCI skal redusere begrensende kardiovaskulære faktorer som trange blodårer samt redusere iskemi slik at individene fremstår som friske uten tegn til kardiovaskulære sykdommer. Individene i Kontroll er definert som friske og er uten tette, trange eller funn av iskemi i koronararteriene som omringer hjertet. Dersom individene i CAD-behandlet gruppen kan ha tegn til restenose, kan dette ha påvirket gjeldende resultater.

Dersom deltakerne i CAD-behandlet gruppen var undersøkt for restenose i en CT kunne resultatene vært ulike, spesielt med tanke på $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$. Derimot, så vil variabler som diabetes, inaktivitet, røyking eller bruk av medisiner være risikofaktorer som kan bidra til restenose (Alias & Reddi, 2021; Arts et al., 2014; Brown et al., 2023; Buccheri et al., 2016; Hajar, 2017), men disse variablene var en del av ekskluderingskriteriene for rekruttering av utvalget. Ingen av deltakeren var påvirket risikofaktoren for aterosklerose verken i CAD-behandlet eller Kontrollgruppen. Sannsynligheten for at enkelte deltakere i CAD-behandlet gruppen hadde uoppdaget restenose, kan være en årsak til hvorfor det oppsto en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i $\dot{V}O_{2peak}$. Aterosklerose og iskemi er kjent for å redusere fysisk kapasitet, og kardiovaskulær prestasjon i en CPET. Dersom deltakerne i CAD-Behandlet gruppen hadde gjennomført en CT undersøkelse slik som Kontroll i forkant av maksimal CPET, kunne dette ha avdekket potensiell restenose, eller bekreftet av individene ikke hadde diagnosen, og dette ville ha økt troverdigheten til oppgaven.

Individer som lider av CAD vil ha nedsatt blodsirkulasjon i koronararteriene som supplerer hjertet med O_2 (Bassett & Howley, 2000; Patterson et al., 2021). Nedsatt oksygentilførsel og et økende oksygenbehov til hjertet kan lede til iskemi, slik at myocytene i hjertet får en redusert kontraktilkraft (Patterson et al., 2021). Redusert kontraktilkraft i venstre ventrikel vil også redusere ejsjonsfraksjonen av oksygenrikt blod som skal pumpes ut til systemiske sirkulasjonssystemet for arbeidende muskler (Patterson et al., 2021). En reduksjon av venstre ventrikelkraft, vil også redusere minuttvolumet til hjertet i form av mengden blod som pumpes ut hvert minutt, noe som bidrar til redusert fysisk kapasitet og prestasjon (King & Lowery, 2023; Patterson et al., 2021). Dette betyr at arbeidende muskler vil få redusert oksygenrikt blod til oksidative metabolisme, som da vil videre føre til raskere økning av laktat konsentrasjon. Redusert minuttvolum er derfor en stor fysiologisk begrensende faktor for prestasjon, spesielt for en maksimal CPET. Behandling av CAD gjennom PCI skal redusere

iskemi til hjertet, og dermed også gjenopprette venstre ventrikkelkraft til normal funksjon (Patterson et al., 2021).

Blodprøver ble innsamlet for å undersøke eventuelle forskjeller blant gruppene i målinger av utslipp av troponin. Det ble samlet inn blodprøver ved tre ulike tidspunkter i forhold til maksimal CPET, og det var før testen, 3 timer og 24 timer etter gjennomført maksimal CPET. Disse målingene av troponin konsentrasjoner var ikke presentert i resultatkapitlet siden dataene ikke kunne antas til å være normalfordelte og derfor er logaritme anvendt.

Logaritmen av troponinverdiene for CAD-behandlet gruppen var litt høyere i gjennomsnitt ved alle tidspunkter sammenlignet med Kontrollgruppen (Tabell 4.7). Det var ingen statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene ved samtlige tidspunkter ($p > 0.05$, 4.7).

Konsentrasjoner av troponin i blodet var høyest 3 timer etter gjennomført maksimal CPET, og dette samstemmer med studiet til Bjørkavoll-Bergseth et al. (2021). Funnene gjort at Bjørkavoll-Bergseth et al. (2021) understreker at tidspunktet for innsamling av troponin konsentrasjoner er vesentlig for å avdekke forskjeller som følge av fysiske belastningsaktiviteter. Bjørkavoll-Bergseth et al. (2021) konkluderer med at tidspunktet som avdekker de høyeste målingene av troponin utslipp er 3 timer etter fysisk belastning. Denne oppgaven kan være et bekræftende funn på at troponin utslipp vil ha høyest konsentrasjon 3 timer etter fysisk belastning, og da spesielt etter en maksimal belastningstest som CPET. Målinger av absolutte troponinverdier både før og etter CPET ga store variasjoner blant deltakerne i begge gruppene. Blodprøver tatt 3 timer etter fullført CPET ga en minsteverdien for en deltaker 2,9 ng / L, og maksimal verdien for en annen deltaker 74,6 ng / L. Logaritme er brukt for å redusere denne store variasjonen og skjevheten i gruppene for måling av troponin konsentrasjoner. Selv etter at logaritme var brukt så var konsentrasjoner av troponin blant CAD-behandlet gruppen litt høyere sammenlignet med Kontrollgruppen, men det var fremdeles ingen statistisk signifikant forskjell ($p > 0,05$, Tabell 4.7).

Korrelasjonsanalyser viser at logaritmen av troponin tatt 3 timer etter CPET hadde en statistisk signifikant negativ korrelasjon med maksimal hjerterefrekvens, men denne korrelasjonen var kun signifikant for CAD-behandlet ($p = 0,02$, Tabell 4.10) og ikke Kontroll ($p = 0,65$, Tabell 4.10). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom CAD-behandlet og Kontrollgruppen i maksimal hjerterefrekvens ($p = 0,94$, Tabell 4.5). Bjørkavoll-Bergseth et al. (2020) konkluderte med at hjerterefrekvens > 150 slag / min over en lengre tidsperiode, kunne være en indikator for høyere målinger av troponin utslipp blant individer med og uten CAD. Den maksimale hjerterefrekvensen for samtlige deltakerne i denne oppgaven var i

gjennomsnitt 163 ± 12 , og denne hjerterefrekvensen ble oppnådd innen 30s-60s mot slutten av CPET. Gjennomsnittet for TTU blant deltakerne var $491 \text{ s} \pm 119 \text{ s}$, som er omtrent 8 minutter ± 2 minutter. Bjørkavoll-Bergseth et al. (2020) derimot undersøker deltakere som har deltatt i Nordsjørittet, som i gjennomsnitt varte mellom 3 timer og 4 timer totalt. I en slik sykkelkonkurranse vil hjerterefrekvensen være > 150 slag / min over lenger periode, som for individer med iskemi vil føre til mer skade på myocytene, som fører til økt utslipp av den intracellulære vesken som er fylt med troponiner. Kleiven et al., (2019) konkluderer med at høyt systolisk blodtrykk før fysisk belastning var statistisk signifikant prediktor for økt troponin utslipp som etter fysisk belastning. For utvalget i denne oppgaven var det ingen statistiske signifikante korrelasjoner mellom logaritme av troponin konsentrasjoner, TTU, eller systolisk blodtrykk før CPET verken blant samtlige deltakere. På den andre siden, for deltakerne i CAD-behandlet så var det en statistisk signifikant tendens til korrelasjon mellom logaritme av troponin før CPET og systolisk blodtrykk før CPET ($r = 0.47$, $p = 0.08$), sammenlignet med Kontroll hvor det ikke var statistisk signifikant tendens. Basert på dette kan høyt systolisk blodtrykk før en fysisk aktivitet eller belastningstest som maksimal CPET ha sammenheng med økt konsentrasjon av troponin utslipp for tidligere PCI behandlet CAD pasienter, som gruppe, sammenlignet med friske individer uten kardiovaskulære sykdommer.

Sjansen for restenose for individer blant CAD – gruppen er omtrent 10%, som tidligere nevnt. Restenose vil gi iskemi, og derfor skal det også gi større konsentrasjoner av troponin etter fysisk belastning. Derimot, så viser statistikken likheter blant minste og maksimale verdier for logaritme av troponin konsentrasjoner ved 3 timer etter CPET mellom gruppene. Minsteverdien for logaritme av troponin 3 timer etter CPET var for CAD – behandlet og Kontroll henholdsvis $1,56 \text{ ng / L}$ og $1,05 \text{ ng / L}$, og maksimalverdier henholdsvis $4,15 \text{ ng / L}$ og $4,35 \text{ ng / L}$. Det er ingen statistiske signifikante forskjeller i logaritme av troponin konsentrasjoner mellom gruppene ($p = 0,36$, Tabell 4.7). Den øvre grensen for konsentrasjoner av troponin utslipp i blodmålingene er 30 ng / L til 35 ng / L , og denne målingen av troponiner i blodet kan være tegn på hjertesker eller hjerteproblemer (Kleiven et al., 2019; Paana et al., 2019; Skadberg et al., 2017; Stark et al., 2023). Mellom gruppene CAD – behandlet og Kontrollgruppen, var det ett individ i hver gruppe som hadde troponinverdier $> 35 \text{ ng / L}$ både ved 3 timer etter og 24 timer etter maksimal CPET. Dette kan være tegn til restenose for individet i CAD-behandlet, og tegn til aterosklerose for individet i Kontroll.

Poole & Jones (2017) undersøker bruken av to tett relaterte konsepter og måleenheter i målinger av maksimalt oksygenopptak, og de to konseptene er $\dot{V}O_{2peak}$ og $\dot{V}O_{2maks}$. Måleenhetene skiller seg fra hverandre ved om målingene skal oppgis som et gjennomsnitt over 30 sekunder slik $\dot{V}O_{2peak}$ gjør, eller et gjennomsnitt over 60 sekunder som $\dot{V}O_{2maks}$. Poole & Jones (2017) mener at $\dot{V}O_{2peak}$ ikke kan være et surrogat for $\dot{V}O_{2maks}$ dersom utvalget i et studiet var umotiverte eller ikke erfarne nok til trening, eller generell erfaring med maksimal fysisk anstrengelse. Disse problemene var mer utbredt og tilstedeværende blant et klinisk utvalg, eller deltakere som lider av sykdommer som redusere kardiovaskulær kapasitet (Green & Askew, 2018). På den andre siden, så var utvalget i denne oppgaven individer som hadde deltatt i Nordsjørittet eller andre sykkelkonkurranser. Deltakerne hadde gode erfaringer med maksimal fysisk anstrengelse, og det gjenspeiles i de gjennomsnittlige verdiene av RER nevnt over. Basert på dette kan det antas at deltakerne i denne oppgaven oppnådde maksimal fysisk anstrengelse, og da dermed også maksimalt oksygenopptak. $\dot{V}O_{2peak}$ er kun basert på en enkel toppverdi fra en maksimal oksygenopptakstest, og dette kan være feil dersom $\dot{V}O_{2peak}$ skal brukes som et surrogat for $\dot{V}O_{2maks}$. Problemet som kan oppstå er at toppverdien for $\dot{V}O_{2peak}$ kan være ulik mellom flere maksimal oksygenopptakstest, og kan skape variasjoner fra den faktiske $\dot{V}O_{2peak}$ verdien (Green & Askew, 2018). Denne oppgaven derimot, tok et gjennomsnitt av to toppverdier av $\dot{V}O_2$ fra maksimal CPET slik at $\dot{V}O_{2peak}$ er basert på to toppverdier. I denne oppgaven så ble $\dot{V}O_{2peak}$ brukt som maksimalt oksygenopptak fremfor $\dot{V}O_{2maks}$, fordi resultatene baseres på de høyeste toppverdiene innsamlet fra denne protokollen i denne oppgaven. $\dot{V}O_{2peak}$ brukes også fremfor $\dot{V}O_{2maks}$ fordi resultatene var fremstilt fra en singel test.

Betablokkere reduserer maksimal hjertefrekvens, og er assosiert med lavere fysisk kapasitet (Marcin et al., 2020). Individer som bruker betablokkere i etterkant av behandlingen for CAD kan få en redusert maksimal hjertefrekvens med omtrent 20 slag / min, og en redusert maksimal hjertefrekvens vil også redusere $\dot{V}O_{2peak}$ (Marcin et al., 2020). Derimot, så viser resultatene i studiet til Montero & Flammer (2018) at individer som brukte betablokkere ikke fikk en redusert fysisk kapasitet eller $\dot{V}O_{2peak}$ sammenlignet med placebo gruppe som ikke brukte betablokkere. Sammenhengen mellom redusert $\dot{V}O_{2peak}$ og betablokkere kan også være på grunn av seleksjon av deltakere med mer alvorlige nivåer for CAD, og dette vil ha sammenheng med mengden inntak av betablokkere og styrken på medisinene. En styrke i denne oppgaven var at deltakerne som har blitt behandlet med PCI for CAD ikke brukte

betablokkere som medisiner i etterkant av behandlingen, da dette var en del av ekskluderingskriteriene.

Protokollen for denne oppgaven målte systolisk og diastolisk blodtrykk både før maksimal CPET, og etter. Dette ga totalt fire blodtrykksmålinger per deltaker. Blodtrykksmålingene ga ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene både før og etter CPET ($p > 0,05$, Tabell 4.8). Derimot, så var det en statistisk signifikant tendens til forskjell i diastolisk blodtrykk før CPET mellom gruppene CAD – behandlet og Kontroll (Tabell 4.8). Diastolisk blodtrykk er trykket i arteriene mellom hjerteslagene, altså når hjertet er i sin hvilefase (Peri-Okonny et al., 2018). Redusert diastolisk blodtrykk for tidligere PCI behandlet CAD individer kan ha sammenheng med blodsirkulasjonen, og dermed også blodtilførselen til arbeidende muskler. Et systolisk og diastolisk blodtrykk ≥ 140 mmHg / ≥ 80 mmHg kan være assosiert med økt sjanse for kardiovaskulære hendelser (Peri-Okonny et al., 2018; Vidal-Petiot et al., 2016). Blodtrykket målt blant samtlige deltakere i begge gruppene før CPET var over denne grenseverdien på 140 mmHg / 80 mmHg (Tabell 4.8). Et blodtrykk ≥ 140 / ≥ 80 mmHg vil defineres som hypertensjon, og Sawada et al. (1993) konkluderer med at hypertensjon er relatert til lavere målinger av $\dot{V}O_{2peak}$. Basert på studiet og konklusjonen til Sawada et al. (1993) kan det være en sammenheng mellom CAD-behandlet gruppen sin lavere måling av $\dot{V}O_{2peak}$ og høyere blodtrykksmålinger før CPET sammenlignet med Kontroll. Den statistiske signifikante tendens til forskjell i diastolisk blodtrykk før CPET kan også ha sammenheng med lavere målinger av $\dot{V}O_{2peak}$ for CAD-behandlet sammenlignet med Kontroll.

Albouaini et al. (2007) mener at $\dot{V}O_{2maks}$ og $\dot{V}O_{2peak}$ burde normaliseres for kroppsvekt slik at det fremstilles $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. I sammenligning av grupper i kardiorespiratorisk- og kardiopulmonal kapasitet som CPET vil normalisering av $\dot{V}O_{2peak}$ for kroppsvekt være en vanlig databehandlingsmetode (Krachler et al., 2015). Dersom man skal normalisere $\dot{V}O_{2peak}$ for kroppsvekt, divideres de absolutte $\dot{V}O_{2peak}$ målingen på kroppsvekten til deltakerne. Normalisering av $\dot{V}O_{2peak}$ for kroppsvekt er vanlig på grunn anatomisk fordeler ved økt kroppsvekt som større lungekapasitet, økt muskelmasse og økt størrelse på hjerte (Bhatti et al., 2014). Disse anatomiske variablene vil være til fordel for absolutte $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ verdier i en maksimal CPET. Variabler som alder og høyde kan også ha en påvirkning på økt lungekapasiteten og lungevolumet (Bhatti et al., 2014). Et individ som er høyere enn gjennomsnittet vil også ha en høyere kroppsvekt, og da vil en normalisering av absolutte $\dot{V}O_{2peak}$ verdier redusere de anatomiske og fysiologiske fordelene. Bhatti et al. (2014) beskriver at et individ som har er høyere enn gjennomsnittet vil ha økt størrelse på hjerte og

da også mer hjertemuskelatur, som vil resultere i en økning av minuttvolum, og dette vil påvirke resultatene av $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ verdier i en maksimal CPET. Korrelasjonsanalyser i denne oppgaven ga en statistisk signifikant positiv korrelasjon mellom variablene kroppsvekt og submaksimal $\dot{V}O_2$ ved belastningene 130 ($r = 0.53$), 160 ($r = 0.48$) og 190 W ($r = 0.45$) mellom samtlige deltakere for begge gruppene. Kroppsvekt hadde også en statistisk signifikant positiv korrelasjon til $\dot{V}O_{2peak}$ ($p < 0.05$, $r = 0.52$). Basert på disse korrelasjonskoeffisientene var det en metodisk styrke å normalisere $\dot{V}O_{2peak}$ for kroppsvekt.

Cicoira et al. (2004) konkluderer i sin studie at absolutte $\dot{V}O_{2peak}$ verdier burde normaliseres for fettfri kroppsvekt, som er kroppsvekten minus kropps fettmassen. På denne måten er absolutte $\dot{V}O_{2peak}$ verdier normaliseres etter en fraksjon av den totale kroppsvekten. Dersom absolutte verdier for $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ divideres etter en fraksjon av den totale kroppsvekten, kan det bidra til å normalisere variasjonene av kroppsvekt blant deltakere. I likhet med Cicoira et al. (2004) så mener Krachler et al. (2015) at oksygenopptaket øker linært med kroppsvekt, og dermed burde absolutte verdier for $\dot{V}O_{2peak}$ normalisere for kroppsvekt. Derimot, så understreker Krachler et al. (2015) et viktig moment, at dersom absolutte $\dot{V}O_{2peak}$ verdier skal normaliseres for kroppsvekt, burde den totale kroppsvekten være opphøyd i 0,7. For eksempel $80 \text{ kg}^{0.7}$, som blir 21.5 kg, og dette er da en fraksjon av totale kroppsvekt. Fraksjonen av den totale kroppsvekten multipliseres da med de absolutte verdier for $\dot{V}O_{2peak}$ (Krachler et al., 2015). Enkelte studier forklarer fordelen med å anvende kroppsvekt opphøyd i 0,7, men derimot så er det mer vanlig å se studier bruke den totale kroppsvekt for å normalisere absolutte verdier for $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ (Cicoira et al., 2004; Heil, 1997; Krachler et al., 2015). Dersom de absolutte verdiene for $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ normaliseres for kroppsvekt vil dette ha en negativ påvirkning for resultatene blant individer med økt fettmasse. Individer som har høyere kroppsvekt på grunn av økt fettmasse vil få lavere $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ etter normalisering. Basert på dette så kan momentet til Krachler et al. (2015) ved å anvende kroppsvekten opphøyd i 0.7, eller Cicoira et al. (2004) bruk av fettfrimasse være et alternativ for normalisering av absolutte $\dot{V}O_2$ og $\dot{V}O_{2peak}$ verdier.

O_2 puls er et estimat på hvor mye oksygen som blir konsumert per hjerteslag, og kan beregnes ved ulike wattbelastninger (Laukkanen et al., 2018). Korrelasjonsanalyser for denne oppgaven viste at absolutte O_2 puls verdier ved $\dot{V}O_{2peak}$ hadde en statistisk signifikant positiv korrelasjon med kroppsvekt for begge gruppene (Tabell 4.10). På den andre siden, for Kontroll var det en statistisk signifikant negativ korrelasjon mellom peak O_2 puls / kg og absolutt kroppsvekt, men dette var ikke signifikant for CAD-behandlet (Tabell 4.10). Basert på dette kan det

potensielt ikke være optimalt å normalisere O_2 puls for kroppsvekt blant et utvalg med samme alder og kjønn. Krachler et al. (2015) har demonstrert i sitt studie at dersom $\dot{V}O_{2peak}$ normaliseres for kroppsvekt kan det skape en bias for individer med økt kroppsvekt sammenlignet med resten av utvalget, og dette kan videre føre til skjevhet i resultatene.

Slagvolum kan være en god indikator for hjertefunksjon, og spesielt responsen fra hjertet under fysisk aktivitet. Derimot, for å måle nøyaktig slagvolum kreves det spesielle instrumenter for intravaskulære målinger, og er derfor sjeldent brukt i kliniske sammenhenger (Oliveira et al., 2011). På den andre siden, så kan det anvendes andre variabler for estimering av slagvolum, og som er mer tilgjengelig fra CPET. Måleenhet O_2 puls er en variabel som kan estimere hvor mye O_2 som blir konsumert per hjerteslag, og kan være et surrogat for slagvolum (Laukkanen et al., 2018; Oliveira et al., 2011). Selv om O_2 puls er en god estimering og surrogat for slagvolum, er variabelen derimot påvirket av andre faktorer som hjertets kontraktile funksjon (Patterson et al., 2021), kondisjonsnivå (Rowland, 2009), selve testprotokollen og kroppsdimensjoner blant deltakerne (Whipp et al., 1996). Slagvolum er direkte påvirket av kroppsdimensjoner, og O_2 puls er relatert til slagvolum (Collis et al., 2001). Basert på denne sammenhengen vil det da være naturlig å normalisere O_2 puls for kroppsvekten (Collis et al., 2001). Resultatene fra denne oppgaven viste ingen statistisk signifikant forskjeller i kroppsvekt blant deltakerne i CAD – behandlet og Kontroll (Tabell 4.1). Dersom det hadde vært statistisk signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene, kunne det oppstått forskjeller i O_2 puls.

I denne oppgaven oppsto det en tendens til statistisk signifikant forskjell mellom gruppene CAD – behandlet og Kontrollgruppen i O_2 puls / kg ved både 190 W og peak (Tabell 4.9). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene verken ved 190 W eller peak O_2 puls / kg, selv om samtlige deltakere i Kontroll hadde høyere verdier sammenlignet med CAD – behandlet deltakerne (Figur 4.5 og 4.6). Basert på tendensen til statistisk signifikant forskjell og figurene 4.5 og 4.6, kan det spekuleres i om deltakerne i CAD-behandlet hadde i gjennomsnitt et lavere slagvolum ved 190 W og peak sammenlignet med Kontroll. Dersom slagvolumet et lavere blant CAD-behandlet basert på O_2 puls sammenlignet med Kontroll, kan dette forklare den statiske signifikante forskjellen i $\dot{V}O_{2peak}$ normalisert for kroppsvekt (Tabell 4.4).

5.3 Praktiske implikasjoner

Dersom prosjektet skulle vært gjentatt så er det noen svakheter som kunne blitt justert i både rekrutteringen av utvalget, og kriterier for å likestille utvalget som kan øke troverdigheten for protokollen.

Utvalget for denne oppgaven ble matchet i karakteristika slik at det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i alder, kroppsvekt og kroppshøyde (Tabell 4.1). Derimot, for å øke troverdigheten for prosjektet og redusere variasjoner mellom gruppene på alder, høyde og kroppsvekt kunne utvalget blitt enda mer likestilt. Dette kunne blitt gjort ved å sette inkluderingskriterier og ekskluderingskriterier for minimum og maksimale grenseverdier for alder, kroppshøyde og kroppsvekt. På denne måten så vil gruppene være mer likestilte slik at det ikke kan oppstå anatomiske og fysiologiske fordeler for enkelte individer med økt kroppshøyde og kroppsvekt. Likestilling av utvalget for alder, kroppshøyde og kroppsvekt vil være relevant dersom problemstillingen skal undersøke et spesifikt utvalg.

I protokollen for selektering av utvalget ble deltakerne i Kontroll undersøkt i en CT for å avdekke at individene ikke hadde ukjente kardiovaskulære sykdommer som CAD. Dersom det ble avdekket CAD ble individet ekskludert fra prosjektet. Dette ble derimot ikke anvendt for deltakere i CAD-behandlet gruppen, og potensielle diagnoser av restenose kunne ikke blitt avdekket. Dersom deltakere i CAD-behandlet også hadde blitt undersøkt i en CT, kunne det likestilt utvalget med tanke på å ekskludere deltakere dersom det ble avdekket underliggende og ukjent restenose. I sammenheng med potensielle diagnoser for restenose, kunne deltakerne i CAD-behandlet blitt likestilt på behandlingstid. Det vil være betydelig større sjans for restenose av den deltakeren som ble behandlet for 15 år siden, sammenlignet med deltakeren som ble behandlet for 1 år siden. Blant deltakerne i CAD-behandlet gruppen var det fem deltakere som var behandlet for ≤ 5 år siden, og 11 deltakere som var behandlet for ≥ 6 år siden. Kriterier som likestilling av behandlingstid vil være basert på hensikten og problemstillingen til prosjektet. Dersom det er ønskelig å undersøke et mer likestilt utvalg basert på behandlingstid, kan dette være et tiltak i protokollen for selektering av deltakere tidligere behandlet for CAD med PCI.

Det ble ikke kontrollert eller målt konsentrasjoner av hemoglobin fra deltakerne mellom gruppene. Dette kunne blitt gjort som en del av rekrutteringen av utvalget for CAD-behandlet og Kontroll slik at gruppene kunne blitt likestilte i konsentrasjoner av hemoglobin i blodet. Det kunne blitt satt grenseverdier på en slik måte at det ikke oppsto en statistisk signifikant

forskjell i konsentrasjoner av hemoglobin mellom gruppene. Dette vil derimot kreve mer tid og personell med tanke på datainnsamling (blodprøver), databehandling og statistiske tester av hemoglobinet mellom gruppene, men det kan bidra til å likestille gruppene med tanke på CPET samt øke troverdigheten for prosjektet.

Dersom disse praktiske implikasjonene ble inkludert som en del av protokollen før datainnsamling ved maksimal CPET, kunne det ha økt den totale troverdigheten for prosjektet, og eventuelt denne oppgaven. Disse praktiske implikasjonene kan også være anbefalinger for videre forskning i avdekking av potensielle forskjeller i kardiorespiratorisk kapasitet mellom individer som er behandlet med PCI for CAD, og friske individer uten kardiovaskulære sykdommer.

6 Konklusjon

Hovedfunnene fra denne oppgavens CPET trappetrinnsprotokoll var en statistisk signifikant forskjell ($p = 0,049$) i VO_{2peak} normalisert for kroppsvekt mellom individer som er behandlet med PCI for CAD sammenlignet med friske individer uten kardiovaskulære sykdommer. T-test viste tendens til lavere O_2 puls ved 190 W og peak (Tabell 4.9), og tendens til høyere diastolisk blodtrykk før maksimal CPET i forhold til Kontroll (Tabell 4.8). Resultatene viser også tendens til høyere relative prosent av HF_{maks} for CAD-behandlet sammenlignet med Kontroll ved 160 W og 190W (Tabell 4.6).

Utover dette viste t-testene ingen statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene, med tanke på submaksimal $\dot{V}O_2$, absolutt hjertefrekvens, MAP, logaritme av troponinverdier eller blodtrykk etter testen. Utvalget i CAD-behandlet gruppen i denne oppgaven kan derfor ikke sidestilles med Kontrollgruppen med friske individer ved VO_{2peak} normalisert for kroppsvekt. Dette kan bety at tidligere CAD individer kan fremdeles ha litt redusert kardiorespiratorisk kapasitet ved VO_{2peak} selv etter PCI behandling målt med CPET trappetrinnsprotokoll i en sammenligning med friske individer uten kardiovaskulære sykdommer.

7 Referanser

- Abdullah, S. M., Hastings, J. L., Amsavelu, S., Garcia-Morales, F., Hendrix, F., Karatasakis, A., Danek, B. A., Karacsonyi, J., Rangan, B. V., Roesle, M., Khalili, H., Banerjee, S., & Brilakis, E. S. (2017). Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Chronic Total Occlusions Improves Peak Oxygen Uptake During Cardiopulmonary Exercise Testing. *The Journal of Invasive Cardiology*, 29(3), 83–91.
- Abouelnour, A., & Gori, T. (2022). Intravascular imaging in coronary stent restenosis: Prevention, characterization, and management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 843734. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.843734>
- Adachi, H., Koike, A., Niwa, A., Sato, A., Takamoto, T., Marumo, F., & Hiroe, M. (2000). Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Improves Oxygen Uptake Kinetics During the Onset of Exercise in Patients With Coronary Artery Disease. *Chest*, 118(2), 329–335. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.329>
- Ades, P. A., Savage, P. D., Brawner, C. A., Lyon, C. E., Ehrman, J. K., Bunn, J. Y., & Keteyian, S. J. (2006). Aerobic Capacity in Patients Entering Cardiac Rehabilitation. *Circulation*, 113(23), 2706–2712. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606624>
- Ahn, J.-M., Roh, J.-H., Kim, Y.-H., Park, D.-W., Yun, S.-C., Lee, P. H., Chang, M., Park, H. W., Lee, S.-W., Lee, C. W., Park, S.-W., Choo, S. J., Chung, C., Lee, J., Lim, D.-S., Rha, S.-W., Lee, S.-G., Gwon, H.-C., Kim, H.-S., ... Park, S.-J. (2015). Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(20), 2198–2206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.033>
- Airaksinen, K. E. J. (2020). Cardiac Troponin Release After Endurance Exercise: Still Much to Learn. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e015912. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.015912>
- Albouaini, K., Egred, M., & Alahmar, A. (2007). Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgraduate Medical Journal*, 83(985), 675. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.121558>
- Alias, S., & Reddi, S. (2021). KNOWLEDGE REGARDING RISK FACTORS AND PREVENTION OF CORONARY ARTERY DISEASE (CAD) AMONG BANK WORKERS OF BANKS: A PREEXPERIMENTAL STUDY. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH*, 39–41. <https://doi.org/10.36106/ijst/7124446>
- Alraies, M. C., Darmoch, F., Tummala, R., & Waksman, R. (2017). Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries. *World Journal of Cardiology*, 9(8), 640–651. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i8.640>

- Amann, M. (2012). Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. *Experimental Physiology*, 97(3), 311–318. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058800>
- Arena, R., Myers, J., & Guazzi, M. (2011). Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Core Assessment for Patients With Heart Failure. *Congestive Heart Failure*, 17(3), 115–119. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00216.x>
- Ariansen, I. K. H., Olsen, K., & Selmer, R. M. (2014, juni 30). *Hjerte- og karsykdommer*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/Hjerte-kar/>
- Arts, J., Fernandez, M. L., & Lofgren, I. E. (2014). Coronary Heart Disease Risk Factors in College Students. *Advances in Nutrition*, 5(2), 177–187. <https://doi.org/10.3945/an.113.005447>
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., Milani, R. V. (2010). Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Circulation*, 122(2), 191–225. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>
- Barmeyer, A., & Meinertz, T. (2002). Anaerobic Threshold and Maximal Oxygen Uptake in Patients with Coronary Artery Disease and Stable Angina before and after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Cardiology*, 98(3), 127–131. <https://doi.org/10.1159/000066320>
- Bassett, D. R., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(1), 70–84. <https://doi.org/10.1097/00005768-200001000-00012>
- Bassett, D. R., Howley, E. T., Thompson, D. L., King, G. A., Strath, S. J., McLaughlin, J. E., & Parr, B. B. (2001). Validity of inspiratory and expiratory methods of measuring gas exchange with a computerized system. *Journal of Applied Physiology*, 91(1), 218–224. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.1.218>
- Berry, J. D., Pandey, A., Gao, A., Leonard, D., Farzaneh-Far, R., Ayers, C., DeFina, L., & Willis, B. (2013). Physical Fitness and Risk for Heart Failure and Coronary Artery Disease. *Circulation: Heart Failure*, 6(4), 627–634. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000054>
- Bhatti, U., Rani, K., & Memon, M. Q. (2014). Variation in lung volumes and capacities among young males in relation to height. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 26(2), 200–202.
- Bjørkavoll-Bergseth, M., Erevik, C., Kleiven, Ø., Eijsvogels, T., Skadberg, Ø., Frøysa, V., Wiktorski, T., Auestad, B., Edvardsen, T., Aakre, K., & Ørn, S. (2021). Determinants of Interindividual Variation in Exercise-Induced Cardiac Troponin I Levels. *Journal of the American Heart Association*, 10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021710>
- Bjørkavoll-Bergseth, M., Kleiven, Ø., Auestad, B., Eftestøl, T., Oskal, K., Nygård, M., Skadberg, Ø., Aakre, K. M., Melberg, T., Gjesdal, K., & Ørn, S. (2020). Duration of Elevated Heart Rate Is an Important Predictor of Exercise-Induced Troponin Elevation. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014408. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014408>

- Borg, G. (1990). Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 16 Suppl 1, 55–58.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.1815>
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377–381.
- Boyette, L. C., & Manna, B. (2022). Physiology, Myocardial Oxygen Demand. I *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499897/>
- Brinkman, J. E., & Sharma, S. (2023). Physiology, Pulmonary. I *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482426/>
- Britton, A., Brunner, E., Kivimaki, M., & Shipley, M. J. (2012). Limitations to functioning and independent living after the onset of coronary heart disease: What is the role of lifestyle factors and obesity? *The European Journal of Public Health*, 22(6), 831.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckr150>
- Brown, J. C., Gerhardt, T. E., & Kwon, E. (2023). Risk Factors For Coronary Artery Disease. I *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>
- Buccheri, D., Piraino, D., Andolina, G., & Cortese, B. (2016). Understanding and managing in-stent restenosis: A review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *Journal of Thoracic Disease*, 8(10), E1150–E1162. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.93>
- Buttar, K., Scholar, Saboo, N., & Kacker, S. (2019). A review: Maximal oxygen uptake (VO₂ max) and its estimation methods. 24–32.
- Carbone, S., Kim, Y., Kachur, S., Billingsley, H., Kenyon, J., De Schutter, A., Milani, R. V., & Lavie, C. J. (2022). Peak oxygen consumption achieved at the end of cardiac rehabilitation predicts long-term survival in patients with coronary heart disease. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 8(3), 361–367. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab032>
- Chen, M. J., Fan, X., & Moe, S. T. (2002). Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: A meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*, 20(11), 873–899. <https://doi.org/10.1080/026404102320761787>
- Cheng, G., Chang, F., Wang, Y., You, P.-H., Chen, H., Han, W., Wang, J., Zhong, N., & Min, Z. (2019). Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 25, 240–247. <https://doi.org/10.12659/MSM.908692>
- Cicoira, M., Davos, C. H., Francis, D. P., Doehner, W., Zanolla, L., Franceschini, L., Piepoli, M. F., Coats, A. J. S., Zardini, P., Poole-Wilson, P. A., & Anker, S. D. (2004). Prediction of mortality in chronic heart failure from peak oxygen consumption adjusted for either body weight or lean tissue. *Journal of Cardiac Failure*, 10(5), 421–426.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2003.12.009>

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). L. Erlbaum Associates.
- Collis, T., Devereux, R. B., Roman, M. J., de Simone, G., Yeh, J.-L., Howard, B. V., Fabsitz, R. R., & Welty, T. K. (2001). Relations of Stroke Volume and Cardiac Output to Body Composition. *Circulation*, *103*(6), 820–825. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.6.820>
- Daněk, J., Hnátek, T., Malý, M., Táborský, M., Běláček, J., Škvaril, J., Pospíšilová, L., Černohous, M., Sedloň, P., Hajšl, M., & Zavoral, M. (2017). Troponin levels in patients with stable CAD. *Cor et Vasa*, *59*(3), e229–e234. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.12.001>
- Day, J. R., Rossiter, H. B., Coats, E. M., Skasick, A., & Whipp, B. J. (2003). The maximally attainable $\dot{V}O_2$ during exercise in humans: The peak vs. maximum issue. *Journal of Applied Physiology*, *95*(5), 1901–1907. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00024.2003>
- Delsoglio, M., Achamrah, N., Berger, M. M., & Pichard, C. (2019). Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(9), Artikel 9. <https://doi.org/10.3390/jcm8091387>
- Dunn, J., & Grider, M. H. (2022). Physiology, Adenosine Triphosphate. I *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553175/>
- Edvardsen, E., Hem, E., & Anderssen, S. A. (2014). End Criteria for Reaching Maximal Oxygen Uptake Must Be Strict and Adjusted to Sex and Age: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, *9*(1), e85276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085276>
- FARINATTI, P., CASTINHEIRAS NETO, A. G., & AMORIM, P. R. S. (2016). Oxygen Consumption and Substrate Utilization During and After Resistance Exercises Performed with Different Muscle Mass. *International Journal of Exercise Science*, *9*(1), 77–88.
- Ferret, B. S., Genders, T. S. S., Colkesen, E. B., Visser, J. J., Spronk, S., Steyerberg, E. W., & Hunink, M. G. M. (2011). Systematic Review of Guidelines on Imaging of Asymptomatic Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(15), 1591–1600. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.055>
- Gander, J. C., Sui, X., Hébert, J. R., Hazlett, L. J., Cai, B., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2015). Association of Cardiorespiratory Fitness With Coronary Heart Disease in Asymptomatic Men. *Mayo Clinic proceedings*, *90*(10), 1372–1379. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.017>
- GHERASIM, L. (2019). Troponins in Heart Failure – a Perpetual Challenge. *Mædica*, *14*(4), 371–377. <https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.4.371>
- Goedecke, J. H., Gibson, A. S. C., Grobler, L., Collins, M., Noakes, T. D., & Lambert, E. V. (2000). Determinants of the variability in respiratory exchange ratio at rest and during exercise in trained athletes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *279*(6), E1325–E1334. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.6.E1325>
- Green, S., & Askew, C. (2018). $\dot{V}O_{2peak}$ is an acceptable estimate of cardiorespiratory fitness but not $\dot{V}O_{2max}$. *Journal of Applied Physiology*, *125*(1), 229–232. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00850.2017>

- Groepenhoff, H., Jeu, R. C. de, & Schot, R. (2017). Vyntus CPX compared to Oxycon pro shows equal gas-exchange and ventilation during exercise. *European Respiratory Journal*, *50*(suppl 61). <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA3002>
- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., Arena, R., Fletcher, G. F., Forman, D. E., Kitzman, D. W., Lavie, C. J., & Myers, J. (2012). Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European Heart Journal*, *33*(23), 2917–2927. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs221>
- Hafen, B. B., & Burns, B. (2022). Physiology, Smooth Muscle. I *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526125/>
- Hajar, R. (2017). Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views*, *18*(3), 109. https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
- Hammarsten, O., Wernbom, M., Mills, N. L., Mueller, C., & on behalf of the Study Group on Biomarkers of the ESC Association for Acute Cardiovascular Care. (2022). How is cardiac troponin released from cardiomyocytes? *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, *11*(9), 718–720. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac091>
- Hao, P.-P., Chen, Y.-G., Wang, X.-L., & Zhang, Y. (2010). Efficacy and safety of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Texas Heart Institute Journal*, *37*(5), 516–524.
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism*, *2*(9), Artikel 9. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0251-4>
- Heale, R., & Twycross, A. (2015). Validity and reliability in quantitative studies. *Evidence-Based Nursing*, *18*(3), 66–67. <https://doi.org/10.1136/eb-2015-102129>
- Heil, D. P. (1997). Body mass scaling of peak oxygen uptake in 20- to 79-yr-old adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *29*(12), 1602.
- Hill, A. V., & Lupton, H. (1923). Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen. *QJM: An International Journal of Medicine*, *os-16*(62), 135–171. <https://doi.org/10.1093/qjmed/os-16.62.135>
- Hopker, J., Jobson, S., Gregson, H., Coleman, D., & Passfield, L. (2011). Reliability of Cycling Gross Efficiency Using the Douglas Bag Method. *Medicine and science in sports and exercise*, *44*, 290–296. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31822cb0d2>
- Hopkins, W. G., Marshall, S. W., Batterham, A. M., & Hanin, J. (2009). Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *41*(1), 3. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31818cb278>
- Houghton, D. E., Koh, I., Ellis, A., Key, N. S., Douce, D. R., Howard, G., Cushman, M., Safford, M., & Zakai, N. A. (2020). Hemoglobin levels and coronary heart disease risk by age, race, and sex in the reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). *American Journal of Hematology*, *95*(3), 258–266. <https://doi.org/10.1002/ajh.25703>

- Inbar, O., Yamin, C., Bar-On, I., Nice, S., & David, D. (2008). Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on cardiopulmonary responses during exercise. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 48(2), 235–245.
- Iraki, J., Paulsen, G., Garthe, I., Slater, G., & Areta, J. L. (2023). Reliability of resting metabolic rate between and within day measurements using the Vyntus CPX system and comparison against predictive formulas. *Nutrition and Health*, 29(1), 107–114.
<https://doi.org/10.1177/02601060211057324>
- Jang, W. Y., Kang, D. O., Park, Y., Lee, J., Kim, W., Choi, J. Y., Roh, S.-Y., Jang, Y., Park, S.-H., Kim, W.-S., Na, J. O., Choi, C. U., Rha, S.-W., Park, C. G., Seo, H. S., & Kim, E. J. (2020). Validation of FRIEND and ACSM Equations for Cardiorespiratory Fitness: Comparison to Direct Measurement in CAD Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1889.
<https://doi.org/10.3390/jcm9061889>
- Januzzi, J. L., Mahler, S. A., Christenson, R. H., Rymer, J., Newby, L. K., Body, R., Morrow, D. A., & Jaffe, A. S. (2019). Recommendations for Institutions Transitioning to High-Sensitivity Troponin Testing: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(9), 1059–1077. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.046>
- Jørgensen, T., Andersen, L. B., Froberg, K., Maeder, U., von Huth Smith, L., & Aadahl, M. (2009). Position statement: Testing physical condition in a population: how good are the methods? 257-267. <https://nih.brage.unit.no/nih-xmlui/handle/11250/170797>
- Kandaswamy, E., & Zuo, L. (2018). Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), Artikel 2.
<https://doi.org/10.3390/ijms19020424>
- Kandathil, A., & Chamrathy, M. (2018). Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 8(3), 201–207.
<https://doi.org/10.21037/cdt.2018.01.04>
- Kannel, W. B., Gordon, T., & Schwartz, M. J. (1971). Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham study. *American Journal of Cardiology*, 27(4), 335–346. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(71\)90428-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(71)90428-0)
- Katrukha, I. A. (2013). Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*, 78(13), 1447–1465. <https://doi.org/10.1134/S0006297913130063>
- Katz, A. M. (2011). *Physiology of the heart* (5th ed). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Health.
- Khan, S. Q., & Ludman, P. F. (2022). Percutaneous coronary intervention. *Medicine*, 50(7), 437–444.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2022.04.008>
- Khan, W., Farah, S., & Domb, A. J. (2012). Drug eluting stents: Developments and current status. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 703–712. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.02.010>

- King, J., & Lowery, D. R. (2023). Physiology, Cardiac Output. I *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470455/>
- Klainman, E., Fink, G., Lebzelter, J., & Zafirir, N. (1998). Assessment of Functional Results after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty by Cardiopulmonary Exercise Test. *Cardiology*, 89(4), 257–262. <https://doi.org/10.1159/000006797>
- Kleiven, Ø., Omland, T., Skadberg, Ø., Melberg, T. H., Bjørkavoll-Bergseth, M. F., Auestad, B., Bergseth, R., Greve, O. J., Aakre, K. M., & Ørn, S. (2019). Race duration and blood pressure are major predictors of exercise-induced cardiac troponin elevation. *International Journal of Cardiology*, 283, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.044>
- Kleven, T. A., & Hjordemaal, F. (2018). *Innføring i pedagogisk forskningsmetode en hjelp til kritisk tolking og vurdering*. Fagbokforl.
- Kokkinidis, D. G., Waldo, S. W., & Armstrong, E. J. (2017). Treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 15(3), 191–202.
<https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1284588>
- Korff, S., Katus, H. A., & Giannitsis, E. (2006). Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*, 92(7), 987–993. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071282>
- Krachler, B., Savonen, K., Komulainen, P., Hassinen, M., Lakka, T. A., & Rauramaa, R. (2015). Cardiopulmonary fitness is a function of lean mass, not total body weight: The DR's EXTRA study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(9), 1171–1179.
<https://doi.org/10.1177/2047487314557962>
- Lakka, T. A., Laukkanen, J. A., Rauramaa, R., Salonen, R., Lakka, H.-M., Kaplan, G. A., & Salonen, J. T. (2001). Cardiorespiratory Fitness and the Progression of Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Men. *Annals of Internal Medicine*, 134(1), 12–20. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00008>
- Laukkanen, J. A., Araújo, C. G. S., Kurl, S., Khan, H., Jae, S. Y., Guazzi, M., & Kunutsor, S. K. (2018). Relative peak exercise oxygen pulse is related to sudden cardiac death, cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(7), 772–782. <https://doi.org/10.1177/2047487318761679>
- Letnes, J. M., Dalen, H., Vesterbeekmo, E., Wisloff, U., & Nes, B. (2018). Peak oxygen uptake and incident coronary heart disease in a healthy population: The HUNT Fitness Study. *European heart journal*, 40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy708>
- Li, Y., Feng, X., Chen, B., & Liu, H. (2021). Retrospective analysis of exercise capacity in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft. *International Journal of Nursing Sciences*, 8(3), 257–263.
<https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2021.05.008>
- Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., Greenlund, K., Daniels, S., Nichol, G., Tomaselli, G. F., Arnett, D. K., Fonarow, G. C., Ho, P. M., Lauer,

- M. S., Masoudi, F. A., Robertson, R. M., Roger, V., Schwamm, L. H., Sorlie, P., ... American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, *121*(4), 586–613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>
- Mahajan, V. S., & Jarolim, P. (2011). How to Interpret Elevated Cardiac Troponin Levels. *Circulation*, *124*(21), 2350–2354. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023697>
- Marcin, T., Eser, P., Prescott, E., Mikkelsen, N., Prins, L. F., Kolkman, E. K., Lado-Baleato, Ó., Cardoso-Suaréz, C., Bruins, W., van der Velde, A. E., Peña Gil, C., Iliou, M. C., Ardissino, D., Zeymer, U., Meindersma, E. P., Van't Hof, A. W., de Kluiver, E. P., & Wilhelm, M. (2020). Predictors of pre-rehabilitation exercise capacity in elderly European cardiac patients – The EU-CaRE study. *European Journal of Preventive Cardiology*, *27*(16), 1702–1712. <https://doi.org/10.1177/2047487319894676>
- Marcin, T., Eser, P., Prescott, E., Prins, L. F., Kolkman, E., Bruins, W., van der Velde, A. E., Peña Gil, C., Iliou, M.-C., Ardissino, D., Zeymer, U., Meindersma, E. P., Van't Hof, A. W. J., de Kluiver, E. P., & Wilhelm, M. (2021). Changes and prognostic value of cardiopulmonary exercise testing parameters in elderly patients undergoing cardiac rehabilitation: The EU-CaRE observational study. *PLoS ONE*, *16*(8), e0255477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255477>
- Marengo-Rowe, A. J. (2006). Structure-function relations of human hemoglobins. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, *19*(3), 239–245.
- Mashayekhi, K., Neuser, H., Kraus, A., Zimmer, M., Dalibor, J., Akin, I., Werner, G., Aurel, T., Neumann, F.-J., & Behnes, M. (2017). Successful Percutaneous Coronary Intervention Improves Cardiopulmonary Exercise Capacity in Patients With Chronic Total Occlusions. *Journal of the American College of Cardiology*, *69*(8), 1095–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.017>
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2015). *Exercise physiology: Nutrition, energy, and human performance* (Eighth edition). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Mezzani, A. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Annals of the American Thoracic Society*, *14*(Supplement_1), S3–S11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-997FR>
- Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., & Williams, M. A. (2013). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: A joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*, *20*(3), 442–467. <https://doi.org/10.1177/2047487312460484>

- Mishra, P., Pandey, C. M., Singh, U., Gupta, A., Sahu, C., & Keshri, A. (2019). Descriptive Statistics and Normality Tests for Statistical Data. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(1), 67–72. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_157_18
- Montero, D., & Flammer, A. J. (2018). Effect of Beta-blocker Treatment on V̇O₂peak in Patients with Heart Failure. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(5), 889–896. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001513>
- Mtaweh, H., Tuira, L., Floh, A. A., & Parshuram, C. S. (2018). Indirect Calorimetry: History, Technology, and Application. *Frontiers in Pediatrics*, 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00257>
- Nelson, M. D., Petersen, S. R., & Dlin, R. A. (2010). Effects of Age and Counseling on the Cardiorespiratory Response to Graded Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42(2), 255. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181b0e534>
- Neupane, P., Bhuju, S., Thapa, N., & Bhattarai, H. K. (2019). ATP Synthase: Structure, Function and Inhibition. *Biomolecular Concepts*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0001>
- O'Donnell, C. J., & Elosua, R. (2008). [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Revista Espanola De Cardiologia*, 61(3), 299–310.
- Oliveira, R. B., Myers, J., & de Araújo, C. G. S. (2011). Long-term stability of the oxygen pulse curve during maximal exercise. *Clinics*, 66(2), 203–209. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000200004>
- Olvera Lopez, E., Ballard, B. D., & Jan, A. (2023). Cardiovascular Disease. I *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>
- Parkes, M. J. (2017). Reappraisal of systemic venous chemoreceptors: Might they explain the matching of breathing to metabolic rate in humans? *Experimental Physiology*, 102(12), 1567–1583. <https://doi.org/10.1113/EP086561>
- Paterson, D. H., Cunningham, D. A., Koval, J. J., & St. Croix, C. M. (1999). Aerobic fitness in a population of independently living men and women aged 55–86 years. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 31(12), 1813.
- Patterson, T., Rivolo, S., Burkhoff, D., Schreuder, J., Briceno, N., Williams, R., Arri, S., Asrress, K. N., Allen, C., Joseph, J., McConkey, H. Z. R., Ellis, H., Pavlidis, A., Clapp, B., Perera, D., Lee, J., Marber, M. S., & Redwood, S. R. (2021). Impact of coronary artery disease on contractile function and ventricular-arterial coupling during exercise: Simultaneous assessment of left-ventricular pressure–volume and coronary pressure and flow during cardiac catheterization. *Physiological Reports*, 9(10), e14768. <https://doi.org/10.14814/phy2.14768>
- Pavia, L., Myers, J., & Cesare, R. (1999). Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest*, 116(3), 808–813. <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.808>

- Peri-Okonny, P. A., Patel, K. K., Jones, P. G., Breeding, T., Gosch, K. L., Spertus, J. A., & Arnold, S. V. (2018). Low Diastolic Blood Pressure is Associated with Angina in Patients with Chronic Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(11), 1227–1232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.075>
- Personopplysningsloven. (2018). *Lov om behandling av personopplysninger*. (LOV-2018-06-15-38) Justis- og beredskapsdepartementet. https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2018-06-15-38/KAPITTEL_gdpr-2#gdpr/a9
- Poole, D. C., & Jones, A. M. (2017). Measurement of the maximum oxygen uptake $\dot{V}O_{2max}$: $\dot{V}O_{2peak}$ is no longer acceptable. *Journal of Applied Physiology*, 122(4), 997–1002. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01063.2016>
- Poole, D. C., Wilkerson, D. P., & Jones, A. M. (2008). Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *European Journal of Applied Physiology*, 102(4), 403–410. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0596-3>
- Powers, K. A., & Dhamoon, A. S. (2023). *Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. I StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539907/>
- Paana, T., Jaakkola, S., Bamberg, K., Saraste, A., Tuunainen, E., Wittfooth, S., Kallio, P., Heinonen, O. J., Knuuti, J., Pettersson, K., & Airaksinen, K. E. J. (2019). Cardiac troponin elevations in marathon runners. Role of coronary atherosclerosis and skeletal muscle injury. The MaraCat Study. *International Journal of Cardiology*, 295, 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.08.019>
- Rasch-Halvorsen, Ø., Hassel, E., Brumpton, B. M., Jenssen, H., Spruit, M. A., Langhammer, A., & Steinshamn, S. (2020). The association between normal lung function and peak oxygen uptake in patients with exercise intolerance and coronary artery disease. *PLoS ONE*, 15(5), e0232693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232693>
- Roeters van Lennep, J. E., Westerveld, H. T., Erkelens, D. W., & van der Wall, E. E. (2002). Risk factors for coronary heart disease: Implications of gender. *Cardiovascular Research*, 53(3), 538–549. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00388-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00388-1)
- Rowland, T. (2009). Endurance Athletes' Stroke Volume Response to Progressive Exercise. *Sports Medicine*, 39(8), 687–695. <https://doi.org/10.2165/00007256-200939080-00005>
- Sampson, S. N., Tucker, R. L., & Bayly, W. M. (1999). Relationship between VO_{2max}, heart score and echocardiographic measurements obtained at rest and immediately following maximal exercise in thoroughbred horses. *Equine Veterinary Journal. Supplement*, 30, 190–194. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb05216.x>
- Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R., & Lucia, A. (2016). Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*, 4(13), 256. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33>

- Sawada, S., Tanaka, H., Funakoshi, M., Shindo, M., Kono, S., & Ishiko, T. (1993). Five Year Prospective Study on Blood Pressure and Maximal Oxygen Uptake. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 20(7–8), 483–487.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1993.tb01729.x>
- Scherr, J., Wolfarth, B., Christle, J. W., Pressler, A., Wagenpfeil, S., & Halle, M. (2013). Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology*, 113(1), 147–155. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2421-x>
- Schmidt, W., Lanzer, P., Behrens, P., Brandt-Wunderlich, C., Öner, A., Ince, H., Schmitz, K.-P., & Grabow, N. (2018). Direct comparison of coronary bare metal vs. drug-eluting stents: Same platform, different mechanics? *European Journal of Medical Research*, 23, 2.
<https://doi.org/10.1186/s40001-017-0300-y>
- Schoffelen, P. F. M., den Hoed, M., van Breda, E., & Plasqui, G. (2019). Test-retest variability of VO₂max using total-capture indirect calorimetry reveals linear relationship of VO₂ and Power. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 29(2), 213–222.
<https://doi.org/10.1111/sms.13324>
- Seo, J. D., Song, D. Y., Nam, Y., Li, C., Kim, S., Lee, J. H., Lee, K., Song, J., & Song, S. H. (2020). Evaluation of analytical performance of Alinity i system on 31 measurands. *Practical Laboratory Medicine*, 22, e00185. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2020.e00185>
- Serruys, P. W., Morice, M.-C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., Ståhle, E., Feldman, T. E., van den Brand, M., Bass, E. J., Van Dyck, N., Leadley, K., Dawkins, K. D., & Mohr, F. W. (2009). Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 961–972. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626>
- Shephard, R. (2017). Open-circuit respirometry: A brief historical review of the use of Douglas bags and chemical analyzers. *European Journal of Applied Physiology*, 117, 1–7.
<https://doi.org/10.1007/s00421-017-3556-6>
- Simoons, M. L., & Windecker, S. (2010). Chronic stable coronary artery disease: Drugs vs. revascularization. *European Heart Journal*, 31(5), 530–541.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp605>
- Skadberg, Ø., Kleiven, Ø., Bjørkavoll-Bergseth, M., Melberg, T., Bergseth, R., Selvåg, J., Auestad, B., Greve, O. J., Dickstein, K., Aarsland, T., & Ørn, S. (2017). Highly increased Troponin I levels following high-intensity endurance cycling may detect subclinical coronary artery disease in presumably healthy leisure sport cyclists: The North Sea Race Endurance Exercise Study (NEEDED) 2013. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(8), 885–894.
<https://doi.org/10.1177/2047487317693130>

- Smirmaul, B., Bertucci, D., & Teixeira, I. (2013). Is the VO₂max that we measure really maximal? *Frontiers in Physiology*, 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2013.00203>
- Stark, M., Kerndt, C. C., & Sharma, S. (2023). Troponin. I *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507805/>
- Sullivan, G. M., & Feinn, R. (2012). Using Effect Size—Or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of Graduate Medical Education*, 4(3), 279–282. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-12-00156.1>
- Sweeney, H. L., & Hammers, D. W. (2018). Muscle Contraction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(2), a023200. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023200>
- Thirapatarapong, W., Armstrong, H. F., & Bartels, M. N. (2014). Comparison of cardiopulmonary exercise testing variables in COPD patients with and without coronary artery disease. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 43(2), 146–151. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.12.005>
- Thomas, B., & Sumam, K. S. (2016). Blood Flow in Human Arterial System-A Review. *Procedia Technology*, 24, 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2016.05.045>
- Thomas, J. R., Nelson, J. K., & Silverman, S. J. (2015). *Research methods in physical activity* (Seventh edition). Human Kinetics.
- Tretter, V. (2022). Special Issue: Cellular Oxygen Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), Artikel 9. <https://doi.org/10.3390/ijms23094505>
- Vidal-Petiot, E., Ford, I., Greenlaw, N., Ferrari, R., Fox, K. M., Tardif, J.-C., Tendera, M., Tavazzi, L., Bhatt, D. L., & Steg, P. G. (2016). Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: An international cohort study. *The Lancet*, 388(10056), 2142–2152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5)
- Whipp, B. J., Higgenbotham, M. B., & Cobb, F. C. (1996). Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *Journal of Applied Physiology*, 81(6), 2674–2679. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.6.2674>
- WHO, W. H. O. (2021, juni 11). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Wiebe, J., Nef, H. M., & Hamm, C. W. (2014). Current Status of Bioresorbable Scaffolds in the Treatment of Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(23), 2541–2551. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.041>
- Williams, L. (1999). *How much oxygen is in the blood? The Differences Between PaO₂, SaO₂ and Oxygen Content*.
- Williams, N. (2017). The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) scale. *Occupational Medicine*, 67(5), 404–405. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqx063>

- Wilmore, J. H., Stanforth, P. R., Gagnon, J., Rice, T., Mandel, S., Leon, A. S., Rao, D. C., Skinner, J. S., & Bouchard, C. (2001). Cardiac output and stroke volume changes with endurance training: The HERITAGE Family Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(1), 99.
- Wilson, D. F. (2013). Regulation of cellular metabolism: Programming and maintaining metabolic homeostasis. *Journal of Applied Physiology*, 115(11), 1583–1588.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00894.2013>
- Woodcock, E. A., & Matkovich, S. J. (2005). Cardiomyocytes structure, function and associated pathologies. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(9), 1746–1751.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.04.011>
- Yamamoto, S., Yamaga, T., Sakai, Y., Ishida, T., Nakasone, S., Ohira, M., Ota, E., & Mori, R. (2016). Association between physical performance and cardiovascular events in patients with coronary artery disease: Protocol for a meta-analysis. *Systematic Reviews*, 5, 32.
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0206-8>
- Yang, C.-W., Li, H., Thomas, L., Ramos, M., Liu, P.-H., Roe, T., Valadri, R., Kiel, M. C., Su, V. Y.-F., & Shi, Q. (2017). Retrospective cause analysis of troponin I elevation in non-CAD patients: Special emphasis on sepsis. *Medicine*, 96(37).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008027>
- Zhang, J., Zhang, Q., Zhao, K., Bian, Y.-J., Liu, Y., & Xue, Y.-T. (2022). Risk factors for in-stent restenosis after coronary stent implantation in patients with coronary artery disease: A retrospective observational study. *Medicine*, 101(47), e31707.
<https://doi.org/10.1097/MD.000000000000031707>
- Åstrand, P. O., Rodahl, K., Dahl, H. A., & Strømme, S. B. (2003). *Textbook of work physiology: Physiological bases of exercise* (4th ed). Human Kinetics.

8 Vedlegg

Vedlegg 1: Infoskriv til deltakerne for deltakelse til prosjektet «NEEDED Diagnostics 2021»

8.1 Vedlegg 1 - Infoskriv til deltakerne for deltakelse til prosjektet «NEEDED Diagnostics 2021»



Hovedstudien «NEEDED Diagnostic» ver. 10.12.21

VIL DU DELTA I FORSKNINGSPROSJEKTET: «BRUK AV FYSISK AKTIVITET OG HJERTESKADEMARKØRER TIL Å AVDEKKE HJERTESYKDOM»?

FORMÅLET MED PROSJEKTET OG HVORFOR DU BLIR SPURT

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt som har til formål å utvikle en ny test som skal brukes til å finne ut om hjerteskaudemarkører i blodet (troponiner) etter en sykkeltest kan brukes til å skille mellom personer med og uten kransåresykdom. For å kunne delta i forskningsprosjektet må du kunne sykle minst 1 time hardt på en ergometersykel.

Du har blitt kontaktet fordi du har syklet Nordsjørittet, eller annen sykkelkonkurranse, og derfor har vist at du kan sykle hardt i minst en time.

Bakgrunnen for prosjektet er at dersom hjertemuskelen skades, slipper den ut stoffer i blodet som kalles kardiale troponiner. Mengden av troponin i blodet kan måles nøyaktig med blodprøver. Påvisning av troponin i blodet brukes til å stille diagnosen hjertefarkt og er et tegn på at hjertet ikke får det blodet det trenger.

Hjertet slipper imidlertid også ut troponiner etter harde treningsbelastninger hos friske personer. Hos disse personene er troponinutslippet et uttrykk for hjertets tilpasning til høy belastning, og i denne situasjonen er troponiner ikke assosiert med hjertemuskelskade.

Ettersom troponiner stiger etter fysiske anstrengelser hos både friske og personer med trange blodårer, kan man i dag ikke vite om en økt troponinverdi etter fysisk belastning skyldes hjertemuskelskade eller bare en normal reaksjon på trening. Det er derfor nødvendig å finne måter som kan skille mellom et gunstig og et ugunstig troponinutslipp etter fysisk belastning.

For å klare dette, så må man:

1. Finne ut om det er en forskjell i troponinverdiene mellom personer med og uten kransåre sykdom etter fysisk belastning.
2. Finne sammenhengen mellom treningsbelastningen og troponinutslippet
3. Finne ut hvor lenge man må belaste seg for at man kan se forskjell i troponiner
4. Er det en sammenheng med troponinutslippet ved belastning og senere hendelser 1 og 5 år etter belastningen?

Vi vil invitere personer som er godt trent, og som klarer å kjøre minst en time hardt på ergometersykkel. For å delta i prosjektet må du være ferdigvaksinert for COVID (fått to vaksinedoser eller hatt gjennomgått COVID for mer enn 6 måneder siden) og være uten infeksjonssymptomer

En gruppe skal være helt friske uten hjertesykdom eller noen medisinsk behandling, mens den andre gruppen skal ha kjent trange kransårer som har blitt blokket ut dersom det var nødvendig. Man kan ikke bruke betablokker i denne studien ettersom betablokkere hindrer maksimal hjertefrekvens.

Hva mener vi med «godt trent», «helt frisk» og «trange kransårer»?

- «Godt trent»: du må være i stand til å kjøre harde spinning økter av minst en time på ergometersykkel, eller bruker sykkelen til å trene eller delta i mosjonskonkurranser på sykkel.
- «Helt frisk»: du har ikke hjertesykdom eller annen sykdom eller andre risikotilstand slik som diabetes eller høyt blodtrykk, og du bruker ingen typer hjertemedisiner.
- «Trange kransårer»: kransårene dine har blitt røntgenundersøkt (angiografert) og det er påvist trange blodårer som er behandlet med utblokking dersom det var nødvendig

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET FOR DEG?

Først vil du bli vurdert i forhold til om du er «Helt frisk» eller har «Trange kransårer». Du må i den anledning svare på et elektronisk spørreskjema der vi ber om all nødvendig informasjon. Vi vil innhente tilleggsinformasjon om din hjertetilstand i din kjernejournal, Stavanger Universitetssykehus sitt pasientjournal system (DIPS og MEONA) for at vi skal vite alle detaljer om dine kransårer og din hjertefunksjon. Dersom du oppfyller alle kriteriene, vil du bli invitert til en fysisk undersøkelse som inkluderer blodprøver, EKG og blodtrykks måling, samt ultralyd av hjertet (ekkokardiografi). Denne undersøkelsen vil til sammen ca. 1,5t.

De som er helt friske, vil bli henvist til computer tomografi undersøkelse av kransårene for å sjekke at det ikke foreligger uoppdaget kransåresykdom. Denne undersøkelsen tar 1t og vil bli gjennomført på SUS sitt røntgensenter på Sandnes. Dersom denne undersøkelsen viser kolesterolavleiringer eller trange kransårer, vil du få utredning og behandling i forhold til vanlige retningslinjer, men du vil da ikke kunne være med på resten av studien.

De fire neste testene er ergometertester som til sammen varer mellom 30-90 minutter totalt (inklusive oppvarming og nedkjøring). Det er viktig at du ikke har trent de siste 48 timene før testene, og at du ikke har spist noen store måltider siste 3t før testen.

Den første belastningsundersøkelsen er en standardisert ergometertest som har til formål å finne ut hvor god kondisjon du har ved å måle laktatterskel og maksimalt oksygenopptak ved gradvis økende belastning. Denne undersøkelsen vil bestemme belastningen som du skal ha i forbindelse med de tre siste testene. I tillegg vil denne testen også måle EKG under belastningen slik at vi vet at hjertet ditt tåler å gjennomføre belastningen slik som det er planlagt. Denne testen varer i ca. 1 t. Etter testen vil det bli gjennomført ultralyd på hjertet på alle deltakerne, denne testen tar 1t. Før- under- og i en time etter testen vil du bruke pulsbelte og en pulsklokke som vil registrere variasjon i hjerterefrekvensen (hjerteratevariabilitet). Alle deltakerne må besvare et elektronisk spørreskjema om hvordan testen opplevdes, og om det oppstod noen symptomer. Det vil bli tatt blodprøver før testen og 3t etter testen. Samtidig med blodprøven vil du svare på et elektronisk spørreskjema. Total varighet for denne undersøkelsen er 4t ettersom man må regne med litt tid til på- og avkledding.

Dagen (24t) etter testen må du komme inn for å ta en blodprøve, et EKG samt besvare et elektronisk spørreskjema. Varighet for denne testen er 30 min.

Omtrent 2-3 uker etter oksygenopptakstesten, vil du bli innkalt til den første av de tre hovedtestene i forsøket. Hver test gjennomføres på en ergometersykkel en gang i uken, enten på mandag, tirsdag, onsdag eller torsdag, enten kl. 15:30, eller kl. 17:00. Denne testen er uten samtidig måling av oksygenopptak, men du må bruke pulsklokke med pulsbelte, og det vil bli tatt laktattester etter hver 20 minutters intervall. Laktattestene gjøres med et lite stikk i fingeren. Det vil være helsepersonell til stede under undersøkelsen. Dersom du får symptomer eller ubehag under testen, må du gi umiddelbart beskjed om dette til helsepersonellet slik at man kan vurdere om testen må avbrytes.

Det er en uke mellom hver test. Du bør i så stor grad som mulig velge samme tidspunkt (dag og klokkeslett) hver uke slik at det er mulig å sammenlikne testene fra uke til uke.

På den første av de tre testene skal du kjøre i 20 min med 15/15 sekunds intervaller: 15 sekunder med samme wattverdi som ved maks VO₂, deretter 15 sekunder hvile. Den neste uken skal testen skal kjøres som 2x20 min med 15/15 sek intervaller med 2 min full pause mellom hver 20 min. Den siste uken skal du kjøre testen som 3x20 min med 15/15 sek intervaller med 2 min full pause mellom hver 20 min.

Før- under- og i en time etter testen vil du bruke pulsbelte og en pulsklokke som vil registrere variasjon i hjerterefrekvensen (hjerteratevariabilitet).

Før hver test må du besvare et elektronisk spørreskjema om hvordan du har hatt det og hva du har trent den siste tiden. I tillegg vil det bli tatt blodprøver. Etter testen vil det bli tatt et EKG, og du på ny måtte besvare hvordan du følte deg under testen, og om du har hatt noen symptomer. Tre timer etter avsluttet test må du ta den siste blodprøven samt rapportere hvordan du har det på det elektroniske spørreskjemaet. Noen utvalgte forsøkspersoner vil bli undersøkt med ultralyd av hjertet. Total varighet vil være 4 t for denne testen.

Dersom alt er upåfallende en time etter sykkelbelastningen, kan du forlate testlokalet og komme tilbake for de avsluttende blodprøvene og datainnsamlingen som skal være 3 timer etter avsluttet belastning.

Dagen (24t) etter belastningen skal det tas en ny blodprøve samt at du skal rapportere hvordan det går med deg på det elektroniske spørreskjemaet. Til sammen tar dette ca. 30 minutter.

Tilstanden til alle deltakerne 1 og 5 år etter den siste testen vil bli vurdert med gjennomgang av sykehusets pasientjournal (DIPS og MEONA) samt Kjernejournalen for å se om det er en sammenheng mellom det som man fant på testene og senere tilfeller av forskjellige typer hjertesykdom.

MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Ulempen er at du må bruke ca. 4 timer på hver av de fire belastningstestene, samt 30 minutter dagen etterpå.

Det er en meget liten risiko for at det oppstår uønskede hendelser under eller i timene etter den fysiske belastningen. I verste fall kan man få hjertestans. Det vil derfor alltid vil være helsepersonell tilstede ved de fysiske belastningene, slik at man kan gi den nødvendige behandlingen dersom en slik situasjon skal oppstå.

Fordelen er at du vil få en grundig evaluering av din fysiske ytelse og kroppslig respons på fysisk belastning. I tillegg vil det bli en omfattende vurdering av hjertefunksjonen, og dersom det påvises behandlingstrengende hjertesykdom, vil du bli videre utredet og behandlet i henhold til gjeldende retningslinjer.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE DITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. På den første delen av samtykkeerklæringen samtykker du til at vil delta i forskningsprosjektet.

Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Dersom du trekker tilbake samtykket, vil det ikke forskes videre på dine helseopplysninger og ditt biologiske materiale. Du kan kreve innsyn i opplysningene som er lagret om deg, og opplysningene vil da utleveres innen 30 dager. Du kan også kreve at dine helseopplysninger i prosjektet slettes og at det biologiske materialet destrueres. Adgangen til å kreve destruksjon, sletting eller utlevering gjelder ikke dersom materialet eller opplysningene er anonymisert eller publisert. Denne adgangen kan også begrenses dersom opplysningene er inngått i utførte analyser, eller dersom materialet er bearbeidet og inngår i et annet biologisk produkt.

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte prosjektleder.

HVA SKJER MED OPPLYSNINGENE OM DEG?

Opplysningene som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet under formålet med prosjektet, og planlegges brukt til 2035. Eventuelle utvidelser i bruk og oppbevaringstid kan kun skje etter godkjenning fra REK og andre relevante myndigheter. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene. Du kan klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet og institusjonen sitt personvernombud.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenner opplysninger (=kodete opplysninger). En kode knytter deg til dine

opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun prosjektleder professor Stein Ørn, som har tilgang til denne listen.

Publisering av resultater er en nødvendig del av forskningsprosessen. All publisering skal gjøres slik at enkeltdeltakere ikke skal kunne gjenkjennes, men vi plikter å informere deg om at vi ikke kan utelukke at det kan skje.

Opplysningene om deg vil bli oppbevart i fem år etter prosjektslutt av kontrollhensyn.

DELING AV OPPLYSNINGER OG OVERFØRING TIL UTLANDET

Ved å delta i prosjektet, samtykker du også til at kodede (anonyme) opplysninger kan overføres til utlandet (EU/EØS), som ledd i forskningssamarbeid og publisering i tråd med formålet angitt innledningsvis. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstillende europeisk personvernlovgivning, men prosjektleder vil sikre at dine opplysninger blir ivaretatt på en trygg måte. Koden som knytter deg til dine personidentifiserbare opplysninger vil ikke bli utlevert, og alle data vil bli slettet når prosjektet er avsluttet.

HVA SKJER MED PRØVER SOM BLIR TATT AV DEG?

Prøvene som tas av deg skal oppbevares i forskningsbiobanken tilknyttet forskningsprosjektet NEEDED (North Sea Race Endurance Exercise Study) ved Stavanger universitetssjukehus. Professor overlege Stein Ørn ved Stavanger Universitetssjukehus er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Det biologiske materialet vil bestå av både vanlige blodprøver og genetisk materiale for bruk til spesifikke analyser i studien. Disse genetiske analysene er ikke egnet til bruk i diagnostikk eller behandling, men bare til å øke forståelsen av resultatene i studien samt å utvikle forbedrede blodprøver.

Prøver fra biobanken kan overføres til utlandet (EU/EØS samt Sveits og Storbritannia), som ledd i forskningssamarbeid og utvikling av nye tester og publisering i tråd med prosjektets formål. Det vil ikke bli utlevert klinisk informasjon til utlandet.

Det biologiske materialet blir oppbevart frem til utløpet av 2035 og skal brukes i de studiene av sammenhenger mellom risiko for akutt hjerte/kar-sykdom og sterk fysisk mosjonsaktivitet som forskningsprogrammet NEEDED er satt opp for.

GENETISKE UNDERSØKELSER

De genetiske analysene som blir gjort i forbindelse med denne studien vil utelukkende bli brukt til å finne ut om det er forskjeller i troponin molekylet, i produksjonen eller nedbrytningen av molekylet. De genetiske prøvene er ikke egnet til bruk i diagnostikk eller behandling av genetisk sykdom, men bare til å øke forståelsen av resultatene i studien.

FORSIKRING

Deltakerne i denne studien er dekket av Norsk Pasientskadeerstatning for eventuelle skader som er en direkte følge av blodprøvetaking eller andre spesifikke prosedyrer i studien. Det er ikke inngått noen andre spesielle forsikringsavtaler utover de ordningene hver enkelt deltaker selv måtte ha etablert for sin egen del.

OPPFØLGINGSPROSJEKT

Hos alle deltakerne i prosjektet ønsker vi å ta kontakt etter 10 og 20 år, for å høre hvordan det har gått med deg og din idrettskarriere.

Noen forsøkspersoner vil bli invitert til et oppfølgingsprosjekt med tilleggsundersøkelser av hjertefunksjon og ekstra blodprøver for å avklare om det er en sammenheng mellom troponinutslipp og hjertefunksjon. Det vil bli søkt om ny tillatelse fra REK for å gjennomføre denne undersøkelsen.

ØKONOMI

Dette forskningsprosjektet gjennomføres som en forsker-initiert studie uten kommersielle oppdragsgivere.

Studien og biobanken blir finansiert med bidrag fra følgende organisasjoner:

- Helse Stavanger HF og Universitet i Stavanger stiller personale og laboratorier til rådighet for gjennomføring av praktisk arbeid
- Det vil bli utstrakt ulønnet egeninnsats fra involvert personell og prosjektgruppen

Prosjektgruppen søker regionale forskningsmidler og andre offentlige og private kilder om tilskudd til studien.

GODKJENNINGER

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk har gjort en forskningsetisk vurdering og godkjent prosjektet. Saksnr. hos REK: 316518

Helse Stavanger HF ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig ved og prosjektleder professor Stein Ørn er ansvarlig for personvernet i prosjektet.

Vi behandler opplysningene basert på allmenne folkehelsehensyn og for å utføre en oppgave i allmennhetens interesse, se personvernforordningen artikkel 6 nr. 1 bokstav e og artikkel 9 nr. 2 bokstav i og j, sammenholdt med nasjonal spesiallovgivning, herunder blant annet helseforskningsloven. Du har rett til å klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet.

JEG SAMTYKKER TIL Å DELTA I PROSJEKTET OG TIL AT MINE
PERSONOPPLYSNINGER OG MITT BIOLOGISKE MATERIALE BRUKES
SLIK DET ER BESKREVET

Sted og dato

Deltakerens signatur

Deltakerens navn med trykte bokstaver

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)