

Hanne Flatsetøy

---

Effekten av en høyintensiv treningsintervensjon  
på muskelstyrke og kroppssammensetning hos  
lungetransplanterte pasienter

En randomisert kontrollert studie

---

Masteroppgave i Idrettsvitenskap  
Seksjon for Idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole, 2018



## Sammendrag

**Bakgrunn:** Lungetransplantasjon (LTx) er et behandlingstilbud med mulighet for en betydelig økning i overlevelse hos pasienter med terminale lungesykdommer. Redusert muskelstyrke og muskelmasse er imidlertid observert opptil flere år etter transplantasjon, og skyldes trolig negative effekter assosiert med lavt aktivitetsnivå og langvarig bruk av immunsuppresjon. Trening kan tenkes å være en strategi for å motvirke disse sideeffektene. Nåværende kunnskap om trening hos denne pasientgruppen er imidlertid begrenset, og flere randomiserte kontrollerte studier er nødvendig. Hensikten med foreliggende oppgave var å undersøke effekten av et høyintensivt treningsprogram på muskelstyrke, fysisk funksjon samt kroppssammensetning blant LTx pasienter.

**Metode:** En randomisert kontrollert studie (RCT) ble gjennomført på et utvalg fra en pågående studie «*High Intensity Following Lung Transplantation*» (HILT-studien), som er en prospektiv RCT i regi av Oslo Universitetssykehus (OUS). Tjue-tre LTx pasienter ble randomisert til enten 20 uker med høyintensiv utholdenhet- og styrketrening (60 min, tre ganger i uken) (n=10), eller til kontrollgruppe ved å følge de treningsanbefalinger som i dag gis fra OUS (n=13). De primære utfallsmålene var: 1) endring i maksimal styrke målt ved én repetisjon maksimum (1RM), og 2) endring i total lean body mass (LBM) målt med dual-energy X-ray absorptiometry. Sekundære utfallsmål var endringer i gripestyrke, fysisk funksjon målt ved trappegang og stoltest, endring av LBM i separate kroppsdeler, samt endring av total og regional fettmasse (FM).

**Resultat:** Intention- to-treat analysen viste at treningsgruppen opplevde en større økning i 1RM beinpress (17.6 kg, p=0.001), 1RM brystpress (10.4 kg, p=0.044), LBM bein (0.7 kg, p=0.036) og stoltest (1.5 repetisjoner, p=0.019), sammenlignet med kontrollgruppen. Total LBM viste til borderline signifikant endringsforskjell mellom gruppene (0.7 kg, p=0.071). Ingen intervensjonseffekter ble observert for gripestyrke, trappetest eller FM.

**Konklusjon:** LTx pasienter tolererer høyintensiv trening, og 20 uker med utholdenhet- og styrketrening gir gunstige effekter på maksimal muskelstyrke, LBM samt til dels fysisk funksjon hos denne pasientgruppen. Derimot kan det se ut til at framgangen er lavere enn det man kan forvente av friske. Flere studier med et høyere antall forsøkspersoner er imidlertid nødvendig for å fastslå evidensbaserte retningslinjer for trening etter LTx.

## **Forord**

Denne masteroppgaven baserer seg på datamateriale fra «HILT» - studien, og er en avsluttende del av min mastergrad med spesialisering i idrettsmedisinske fag ved Norges idrettshøgskole. Det er flere som fortjener en stor takk for sitt bidrag:

### **Prosjektgruppen og deltakerne i HILT**

Tusen takk for at jeg ble inkludert i prosjektet deres. Det har vært tidskrevende, men samtidig utrolig lærerikt å være en del av et så omfattende og spennende prosjekt. En spesiell stor takk til vår eminente stipendiat og lege Mariann Ulvestad for et tett og godt samarbeid. Du har vært svært hjelpsom både på det praktiske og det faglige området, og jeg ønsker deg masse lykke til videre med doktorgraden din! Jeg ønsker også å rette en stor takk til alle deltakere for en fantastisk innsats og pågangsmot. Uten dere hadde ikke denne studien blitt en realitet!

### **Elisabeth Edvardsen**

Min hovedveileder som introduserte meg for prosjektet. Tusen takk for den tryggheten du har skapt med faglige innspill, godt humør og oppmuntring gjennom hele prosessen. Ønsker deg masse lykke til med spennende forskning i New York det kommende året!

### **Tron Krosshaug**

Min biveileder som har bidratt med konstruktive tilbakemeldinger i slutfasen. Tusen takk for at du har tatt deg tid!

### **Medstudenter, venner og familie**

Takk for forståelse, støtte og oppmuntrende ord gjennom hele året. Det har betydd mye!

Hanne Flatsetøy  
Oslo, mai 2018

## Forkortelser

BIA	Bioelektrisk impedans analyse
BOS	Bronkiolitis obliterans syndrom
DXA	Dual- energy X-ray absorptiometry
FEV <sub>1</sub>	Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet (L)
FFM	Fettfri masse
FVC	Fettmasse
FVC	Forsert vitalkapasitet
IGF-1	Insulin- growth factor 1
ISHLT	The international Society for Heart and Lung Transplantation
KMI	Kroppsmasse relativ til kroppshøyde (kg/m <sup>2</sup> )
LBM	Lean body mass
LTx	Lungetransplantasjon
mTOR	Mammalian target of rapamycin complex
MURF-1	Muscle RING-finger protein-1
OUS	Oslo Universitetssykehus
RCT	Randomisert kontrollert studie
RM	Repetisjon maksimum
UPS	Ubiquitin-proteasom systemet

# Innhold

<b>Sammendrag</b> .....	3
<b>Forord</b> .....	4
<b>Forkortelser</b> .....	5
<b>Innhold</b> .....	6
<b>1.0 Innledning</b> .....	8
<b>1.1 Vitenskapelig bakgrunn</b> .....	8
<b>1.2 Formål, problemstilling og hypoteser</b> .....	9
<b>2.0 Teori</b> .....	10
<b>2.1 Lungetransplantasjon</b> .....	10
2.1.1 Indikasjoner og kontraindikasjoner .....	11
2.1.2 Utførelse og immunsuppresjon .....	12
2.1.3 Komplikasjoner .....	13
2.1.4 Resultat av lungetransplantasjoner .....	14
<b>2.2 Styrketrening</b> .....	16
2.2.1 Faktorer som bestemmer vår muskelstyrke .....	16
2.2.2 Adaptasjoner og treningsmetoder for muskelstyrke .....	17
2.2.3 Muskelstyrke blant lungetransplanterte .....	18
<b>2.3 Kroppssammensetning</b> .....	19
2.3.1 Nivå og modeller .....	19
2.3.2 Dual- energy X-ray absorptiometry (DXA) .....	20
2.3.3 Målevariabler .....	21
2.3.4 Muskelmasse .....	22
2.3.5 Kroppssammensetning hos lungetransplanterte .....	25
<b>2.4 Tidligere treningsstudier blant lungetransplanterte</b> .....	27
<b>3.0 Metode</b> .....	30
<b>3.1 Studiedesign</b> .....	30
<b>3.2 Utvalg</b> .....	31
<b>3.3 Randomisering</b> .....	31
<b>3.4 Målemetoder</b> .....	31
3.4.1 Antropometriske målinger .....	31
3.4.2 Kroppssammensetning: DXA .....	32
3.4.3 Maksimal muskelstyrke .....	33
3.4.4. Funksjonell styrke .....	35
<b>3.5 Intervensjon</b> .....	36

3.5.1 Kontrollgruppe .....	37
<b>3.6 Statistikk</b> .....	38
<b>3.7 Etikk</b> .....	38
<b>4.0 Resultater</b> .....	39
<b>4.1. Inklusjon</b> .....	39
<b>4.2 Bakgrunnsvariabler</b> .....	40
<b>4.3 Gjennomførbarhet av intervensjon</b> .....	40
<b>4.4 Effekt av trening på muskelstyrke</b> .....	42
4.4.1 Utgangsverdier .....	42
4.4.2 Endring etter intervensjonen på 1RM i beinpress og brystpress .....	42
4.4.3 Endring etter intervensjon på maksimal gripestyrke og funksjonell styrke. ....	43
<b>4.5 Effekt av trening på kroppssammensetning</b> .....	44
4.5.1 Utgangsverdier .....	44
4.5.2 Endring i Lean body mass etter intervensjonen .....	44
4.5.3 Endring i fettmasse etter intervensjonen .....	45
<b>5.0 Diskusjon</b> .....	46
<b>5.1 Hovedfunn</b> .....	46
<b>5.2 Endring i muskelstyrke</b> .....	46
5.2.1 Endring i 1RM i beinpress og brystpress .....	46
5.2.2 Endring i maksimal gripestyrke og funksjonell styrke.....	49
<b>5.3 Endring i kroppssammensetning</b> .....	51
5.3.1 Endring i lean body mass .....	51
5.3.2 Endring i fettmasse.....	53
<b>5.4 Metodiske styrker og begrensninger</b> .....	55
5.4.1 Studiedesign og utvalg .....	55
5.4.2 Håndtering av frafall .....	55
5.4.3 Målemetodikk.....	55
<b>5.5 Videre forskning</b> .....	57
<b>6.0 Konklusjon</b> .....	58
<b>Litteraturliste</b> .....	59
<b>Tabelloversikt</b> .....	75
<b>Figuroversikt</b> .....	76
<b>Vedlegg</b> .....	77

# 1.0 Innledning

## 1.1 Vitenskapelig bakgrunn

I følge Dødsårsaksregisteret døde i overkant av 2000 mennesker i Norge som følge av kroniske lungesykdommer i 2015 (Folkehelseinstituttet, 2016). Lungetransplantasjon (LTx) er imidlertid et vel-etablert behandlingstilbud med mulighet for betydelig forbedring av lungefunksjon og overlevelse hos selekterte pasienter med terminale lungesykdommer. I Norge blir om lag 35 LTx utført hvert år på Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus, som er det eneste behandlingstedet hvor LTx praktiseres (Bakkan, 2018). Det begrensende antallet organer og risikoen for komplikasjoner gjør at behandlingen reserveres til pasienter med lungesykdom i sluttstadiet, med kort forventet levetid og sterkt redusert funksjonsevne i dagliglivet (Maurer, Frost, Estenne, Higenbottam & Glancille, 1998). Til tross for at LTx pasienter utgjør en liten pasientgruppe, er det en svært ressurskrevende pasientgruppe dersom man ser på sykdomsbyrde og samfunnsmessige kostnader.

I forkant av LTx har pasientene en betraktelig redusert fysisk funksjon som følge av invalidiserende livsstil forårsaket av pustevansker. Til tross for vellykket LTx og medfølgende bedret lungefunksjon, er det observert at redusert fysisk aktivitetsnivå, fysisk form, samt redusert livskvalitet knyttet til subjektiv opplevelse av fysisk funksjon, ofte vedvarer opptil flere år etter transplantasjon (Langer et al., 2009; Wickerson, Mathur, Singer & Brooks., 2015). De vedvarende begrensningene synes imidlertid å skyldes perifer muskeldysfunksjon i større grad enn respiratoriske og kardiovaskulære faktorer. Hos LTx kandidater er det observert en betydelig redusert muskelmasse og muskelstyrke i underekstremitetene, og denne reduksjonen har vist å vedvare opptil flere år etter LTx (Rozenberg, Wickerson, Singer & Mathur, 2014). Observert muskelatrofi og muskelsvakheter hos LTx pasienter synes å være et resultat av negative effekter assosiert med forlenget inaktivitet, lavt energiinntak og langvarig bruk av immunsuppresjon (Sakuma et al., 2010; Schakman, Gilson, & Thissen., 2008; Schakman, Kalista, Barbé, Loumaye & Thissen, 2013; Van Der Woude et al., 2002). Reduksjon i muskelstyrke og muskelmasse utgjør en betydelig utfordring, ettersom disse forandringene er forbundet med blant annet redusert daglig fysisk funksjon, redusert beinhelse, insulinresistens, dyslipidemi og overvekt (Raastad, Paulsen, Refsnes, Rønnestad & Wisnes, 2010).



Med bakgrunn i at det fortsatt foreligger en høy dødelighet etter LTx (Chambers et al., 2017), samt er observert utvikling av komorbide tilstander som osteoporose, diabetes, hypertensjon og hyperlipidemi i årene etter transplantasjon, kan rehabiliteringsprogram bestående av både styrke- og utholdenhet være av stor betydning og være en lett-tilgjengelig strategi sett ifra et helseperspektiv. Det er godt dokumentert at kardiorespiratorisk form og muskelstyrke er inverst assosiert med generell dødelighet samt har en forebyggende effekt mot livsstilsykdommer (Gulati et al., 2003, Ruiz et al., 2008). Videre er det velkjent at styrketrening er en effektiv metode for å redusere tap av muskelmasse, muskelstyrke og daglig fysisk funksjon (Raastad et al., 2010).

Generelt anbefales samtlige pasienter i dag rehabilitering etter omfattende kirurgi, og dette er trolig minst like viktig hos LTx pasienter. Per dags dato er den vitenskapelige kunnskapen om trening og LTx derimot begrenset, og evidensbaserte retningslinjer for rehabilitering mangler. I en systematisk oversiktsartikkel ble det observert kun tre randomiserte kontrollerte studier (RCT) som undersøkte effekter av trening blant LTx pasienter (Didsbury et al., 2013). Ingen av studiene inkluderte progressiv styrketrening, til tross for at denne pasientgruppen har vist betydelig tap av muskelmasse, muskelstyrke og fysisk funksjon. Også når det gjelder endring av kroppssammensetning som følge av rehabilitering etter transplantasjon, foreligger det i dag lite dokumentasjon.

## **1.2 Formål, problemstilling og hypoteser**

Med bakgrunn i det foregående er hensikten med denne oppgaven å undersøke om LTx pasienter tolererer høyintensiv trening, samt i hvilken grad en 20 ukers lang treningsintervensjon medfører endringer i muskelstyrke, muskelmasse og fysisk funksjon hos denne pasientgruppen. Hovedproblemstillingen i foreliggende oppgave vil være som følger: *Hva er effekten etter en 20 ukers høyintensiv treningsintervensjon på muskelstyrke (IRM) og muskelmasse hos lungetransplanterte pasienter?*

Følgende testbare hypoteser er formulert:

1. Pasientene i treningsgruppen får større endring i maksimal og funksjonell styrke etter en 20 ukers lang intervensjon, enn pasientene i kontrollgruppen.
2. Pasientene i treningsgruppen får en større endring i muskelmasse etter en 20 ukers lang intervensjon, enn pasientene i kontrollgruppen.

## 2.0 Teori

### 2.1 Lungetransplantasjon

Den første lungetransplantasjonen (LTx) på menneske ble utført av James Hardy i 1963 (Hardy, Webb, Dalton & Walker, 1963). Pasienten døde derimot etter kort tid, og frem til 1981 var resultatene generelt dårlige. Introduksjonen av det immunsuppressive legemidlet Cyklosporin A under 1970-tallet revolusjonerte derimot utviklingen av solide organtransplantasjoner, og den moderne virksomheten av LTx med lengre overlevelsestid startet (Hansson & Riise, 2015). I dag er LTx et vel- etablert og avgjørende behandlingstilbud for dødssyke lungepasienter, og løpet av de siste fem årene har omtrentlig 5000 LTx blitt utført hvert år på verdensbasis (Chambers et al., 2017).

I Norge har LTx blitt utført siden 1991 på Rikshospitalet (Geiran et al., 1992), og man har fram til i dag utført > 500 transplantasjoner hvor omtrentlig halvparten lever i dag (Bakkan, 2018; Holm & Fiane., 2015). Den viktigste begrensende faktoren for LTx er donortilgangen, og i løpet av de siste fem årene har om lag 35 LTx blitt utført hvert år (Bakkan, 2018).

Både internasjonalt og nasjonalt utgjør kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) uten alfa-antitrypsinmangel den klart største pasientgruppen for LTx (Chambers et al., 2017; Holm & Fiane., 2015). KOLS er en samlebetegnelse på lungesykdommer hvor det foreligger kronisk bronkitt eller emfysem, og er sterkt koblet til røyking (Giæver., 2011).

Lungefibrose utgjør den nest største indikasjonen for LTx, etterfulgt av pasienter med cystisk fibrose. Sjeldnere årsaker til LTx er pulmonal hypertensjon, sarkoidose, bronkiektasier og lymfangioleiomyomatose (Chambers et al., 2017). Felles for samtlige sykdommer er forandringer i lungene som medfører en betraktelig redusert lungefunksjon.

### 2.1.1 Indikasjoner og kontraindikasjoner

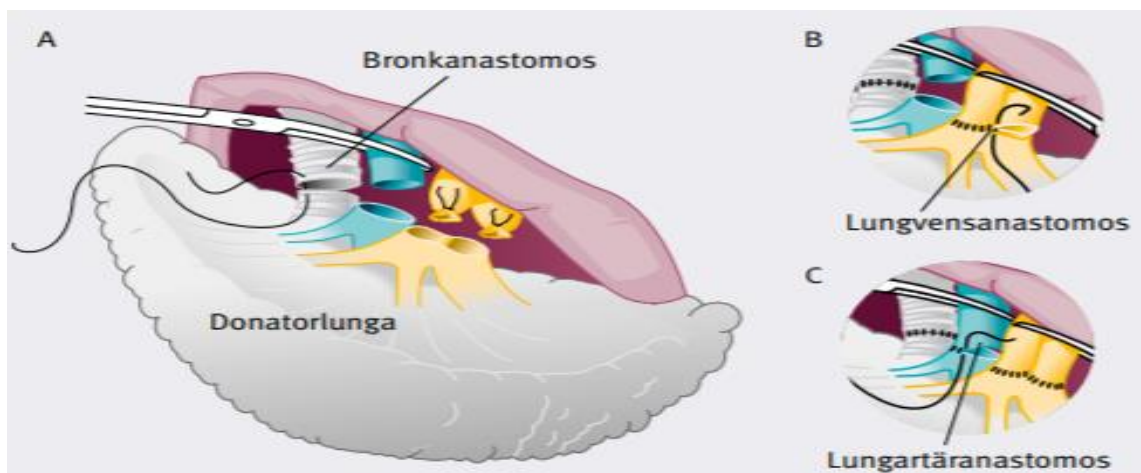
Hovedindikasjonen for LTx er progressiv lungesykdom i sluttstadiet, som tross all annen tilgjengelig medisinsk behandling gir alvorlig funksjonssvikt i forhold til dagliglivets aktiviteter, respirasjonssvikt ( $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ ) og antatt begrenset levetid (1-2 år) (Weill et al., 2014). Enhver prioritering for organtransplantasjon er en avveining mellom akutt behov og utsikter etter transplantasjon. Generelle betraktninger rundt hvem som kan anses som kandidater for LTx er vist i Tabell 1. Disse medisinske avveiningene av mulig overlevelsesgevinst ved LTx er formulert i et konsensusdokument fra *The International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) (Weill et al., 2014). I konsensusdokumentet er også sykdomsspesifikke avveininger, relative kontraindikasjoner samt spesielle kirurgiske hensyn beskrevet. Anbefalingene synes derimot å være liberale og det kan gjøres prioriteringer basert på andre forhold. Det er imidlertid et absolutt krav om at LTx kandidater er fri for nikotin og tobakk i minimum seks måneder før LTx. I Norge er aldersgrenser for LTx ikke fullstendig fastsatt, men 60-65 år benyttes ofte som tommelfingerregel. Dette er derimot et mye omdiskutert tema, og praktiseres ikke rigid.

**Tabell 1:** Konsensusanbefalinger om overlevelsesutsikter og absolutte kontraindikasjoner for lungetransplantasjon

Indikasjon	Absolutte kontraindikasjoner
Høy (> 50 %) risiko for å dø av lungesykdom innen to år dersom LTx ikke blir utført.	Pasienter med nylig (2-5 år) malignitet.
Høy (>80%) sannsynlighet for å overleve minst 90 dager etter LTx.	Ubehandlet dysfunksjon av andre store organsystemer, hvis ikke kombinert transplantasjon kan utføres.
Høy (>80%) sannsynlighet for en 5-års post-transplantasjon overlevelse fra et generelt medisinsk perspektiv.	Aterosklerotisk sykdom og/eller koronararteriesykdom.  Akutt medisinsk ustabilitet, inkludert, men ikke begrenset til akutt sepsis, hjerteinfarkt og leversvikt.  Ukorrigert blødende diatase.  Kronisk infeksjon.  Signifikant brystvegg- eller spinaldeformitet.  $\text{BMI} \geq 35.0 \text{ kg/m}^2$ .  Psykiatriske eller psykologiske forhold forbundet med manglende evne til å følge komplisert medisinsk behandling.

### 2.1.2 Utførelse og immunsuppresjon

LTx kan gjennomføres som singellungetransplantasjon, bilateral lungetransplantasjon eller ved sjeldnere tilfeller som hjerte-lungetransplantasjon (Christie et al., 2010). I løpet av de siste fem årene er det kun blitt utført bilateral lungetransplantasjon i Norge, ettersom denne typen LTx viser seg å gi bedre langtidsoverlevelse (Bakkan, 2018; Mason et al., 2008). I Norge foretas inngrepet med median sternotomi og hjerte-lungemaskin da dette gir god eksponering (Hoel, Fiane, Gude & Holm, 2016). Med dagens preservasjonsteknikk må lungene hentes fra donor der hjertet slår, og kan etter uttak oppbevares maksimalt fire til seks timer før transplantasjon (Giæver, 2011). Fordelingen av donorlunger baseres i hovedsak på donors lymfocytter og mottakers serum, lungestørrelse og prioriteringsliste (Hansson & Riise, 2015). Spontanventilasjon og ekstubasjon tilstrebes første døgn. Postoperativt gjøres hyppige bronkoskopier, og pasientene følges med transbronkiale biopsier som reaksjonsovervåking i uke to, fire og 12 (Hoel et al., 2016). Etter en ukomplisert transplantasjon fungerer de nye lungene nærmest umiddelbart og pasienten kan puste selv etter få timer. Sykehusoppholdet varer omtrent fire uker, og etter transplantasjon må alle pasientene behandles med immunsuppressive midler livet ut. Standard trippel immunsuppresjon etter LTx består av Cyklosporin A eller Tacrolimu, Mykofenolatmofetil og Prednisolon (Hoel et al., 2016).



**Figur 1:** Illustrasjon av lungetransplantasjon. Den syke lungen tas bort. Bronkien, lungearterien og lungevenene deles i høyde med hjerteposen og deretter sys donatorlungen inn. Det blir benyttet ulike teknikker, men vanligvis begynner man med bronkialanastomose (A). Deretter sys ofte lungevenesanastomosen (B) proksimalt om lungevenens divisjon mellom øvre og nedre lungevene. Til slutt sys lungearterieanastomosen. (Figur hentet fra Lindstedt et al., 2012)

### 2.1.3 Komplikasjoner

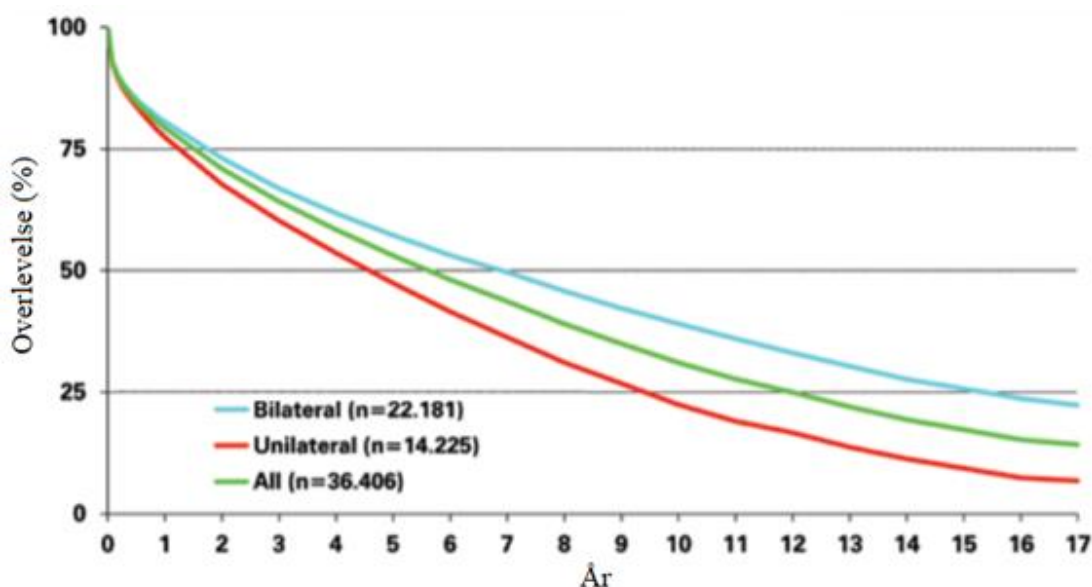
Til tross for betydelig fremskritt i organbeskyttelse, kirurgiske teknikker og immunsuppressiv behandling, er det fortsatt høy mortalitet etter LTx (Chambers et al., 2017). Type komplikasjoner etter LTx er ofte relatert til tidspunkt etter transplantasjon. Ved første måned kan tradisjonelle postoperative komplikasjoner, bakterielle infeksjoner og akutte rejeksjoner oppstå (Giæver, 2011). Ved to til seks måneder etter LTx dominerer akutte rejeksjoner og opportunistiske infeksjoner, mens det etter seks måneder er økt risiko for bronkiolitis obliterans syndrom (BOS). BOS oppfattes som en kronisk rejeksjon, hvor progredierende luftveisobstruksjon og respirasjonssvikt ofte blir resultatet (Estenne et al., 2002). BOS er i dag den alvorligste komplikasjonen etter LTx, og er den hyppigste årsaken til død etter transplantasjon (Sundaresan et al., 1995). Genesen er multifaktoriell og risikofaktorene anses å være akutte rejeksjoner, cytomegalovirusinfeksjoner samt andre kroniske infeksjoner (Estenne et al., 2002). BOS gir lite symptomer utover økende dyspne, og selv med transbronkiale biopsier er mistanken vanskelig å bekrefte. Diagnosen stilles på fall i forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund ( $FEV_{1.}$ ), og mistenkes allerede ved 10% reduksjon (Estenne et al., 2002). BOS behandles forsøksvis med endring av immunsuppresjon og antibiotika. For utvalgte pasienter kan retransplantasjon være et mulig alternativ.

Til tross for at pulmonale faktorer som bronkiolitt, rejeksjoner og akutte lungeskader er avgjørende determinanter for overlevelse blant LTx pasienter, predikerer ikke disse all mortalitet. Ikke-pulmonal mortalitet ett til tre år etter LTx er omtrentlig 30% og øker signifikant opp til 50% i løpet av de påfølgende 10 årene etter transplantasjon (Christie et al., 2009). Så mye som 30-50% av pasientene utvikler komorbide tilstander som osteoporose, diabetes og hyperlipidemi i årene etter transplantasjon, og majoriteten blir diagnostisert med hypertensjon fem år etter LTx (Studer, Levy, McNeil & Orens, 2004). Langvarig bruk av immunsuppressive midler gir i tillegg økt risiko for utvikling av kreft, og kan medføre komplikasjoner som medikamentindusert nyreskade og neuromuskulære komplikasjoner (Giæver, 2011).

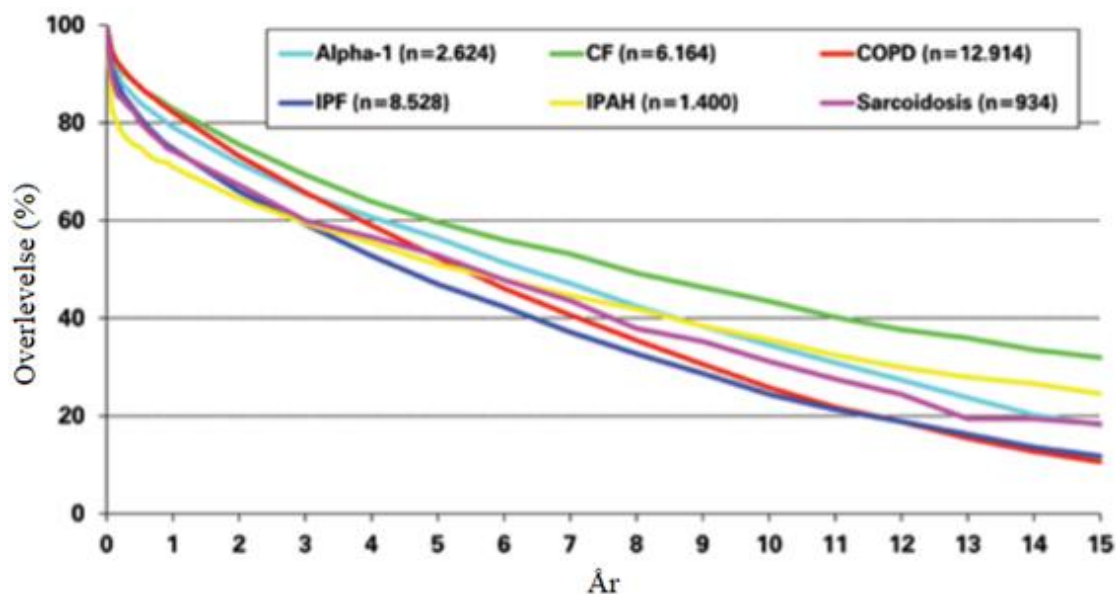
### 2.1.4 Resultat av lungetransplantasjoner

LTx er en risikofylt behandling med mulighet for betydelig forbedring av lungefunksjonen, overlevelse og livskvalitet. Korttidsresultater viser markant bedring i FEV<sub>1</sub>, forsert vitalkapasitet (FVC), arteriell blodgass, ventilasjons-perfusjonsforhold og arbeidskapasitet (Mason et al., 2008; Maury et al., 2008; Studer et al., 2004). I en longitudinell studie av 463 voksne LTx pasienter ble det rapportert at FEV<sub>1</sub> og FVC økte raskt og nådde en topp allerede seks til 12 måneder etter LTx (Mason et al., 2008). Noe overraskende var derimot at pasientene totalt sett ikke oppnådde normal lungefunksjon, hvorav gjennomsnittlig FEV<sub>1</sub> og FVC var på henholdsvis 65% og 68% av predikert verdi. Under de to påfølgende årene opplevde pasientene i tillegg en liten reduksjon, før verdiene stagnerte og holdte seg stabile mellom tre og fem år etter LTx (Mason et al., 2008).

Både internasjonalt og nasjonalt synes imidlertid mortaliteten etter LTx å avta. I følge ISHLT-registeret fra 2013 var overlevelsesraten for ett, tre, fem og 10 år henholdsvis 79%, 64%, 53% og 31% på verdensbasis (Yusen et al., 2013). I Norge ligger femårsoverlevelse på over 70%, og omtrent 50% av alle lungetransplanterte er i live 10 år etter transplantasjon (Holm & Fiane, 2015). Resultatene varierer derimot med type LTx (Figur 2) og grunnsykdom (Figur 3).



**Figur 2** Graf som viser Kaplan- Meier overlevelseskurve ved bilateral lungetransplantasjon, singellungetransplantasjon og totalt. (Figur hentet fra: ISHLT registeret fra 2013, Yusen et al., 2013).



**Figur 3** Graf som viser Kaplan- Meier overlevelseskurve for underliggende grunnsykdommer. Alpha-1=Alfa- 1-antitrypsinmangel, CF= cystisk fibrose, COPD= kronisk obstruktiv lungesykdom, IPF=Idiopatisk lungefibrose, IPAH= Idiopatisk pulmonal arteriell hypertensjon. (Figur hentet fra: ISHLT registeret fra 2013, Yusen et al., 2013).

Til tross for vellykket LTx, og medfølgende økt lungefunksjon, synes imidlertid aktivitetsnivå og fysisk form til å være signifikant og 40-60% redusert i forhold til friske kontroller opptil flere år etter transplantasjon (Langer et al., 2009; Wickerson et al., 2015). Redusert muskelstyrke, muskelatrofi og endringer i metabolismen anses som sentrale faktorer for de vedvarende begrensingene, og skyldes trolig negative effekter på skjelettmuskulatur assosiert med et lavt aktivitetsnivå og langvarig bruk av immunsuppresjon. Utførelse av styrketrening blir imidlertid foreslått som en lett-tilgjengelig strategi til å motvirke disse tilstandene.

## 2.2 Styrketrening

Styrketrening omfatter all trening som har til hensikt å utvikle eller vedlikeholde muskelstyrken. Muskelstyrke inngår som en viktig egenskap i begrepet fysisk form, og defineres som:

*«Den maksimale kraften eller dreiemomentet en muskel eller muskelgruppe kan skape ved en spesifikk eller forutbestemt hastighet» (Knuttggen & Kraemer, 1987).*

Styrketrening gjennomføres i dag av mange forskjellige årsaker. Generelt sett ønsker vi å påvirke maksimal styrke, eksplosiv styrke og/eller evnen til å utvikle stor effekt (W) i ulike bevegelser. Sett ut ifra et helseperspektiv er det påvist en sammenheng mellom lav muskelstyrke og økt risiko for tidlig død (Gale, Martyn, Cooper & Sayer., 2006; Ruiz et al., 2008), og styrketrening benyttes i økende grad som forebygging mot livsstilsykdommer. Siden 90-tallet har det vokst frem et solid vitenskapelig grunnlag som har vist at styrketrening kan bidra med en rekke helsegevinster (Jansson et al., 2008). Det er velkjent at styrketrening kan redusere tap av muskelmasse og styrke. I tillegg kan styrketrening føre til positive virkninger i forhold til hjerte- og karfunksjon (Artero et al., 2012), beinmineralitet (Kelley, Kelley & Tran, 2001), vektkontroll (Hunter, Wetzstein, Fields, Brown & Bamman, 2000), psykisk helse (O'Connor, Herring & Carvalho, 2010), og funksjon i daglige aktiviteter (Hunter et al., 2000). Alle disse positive helsegevinstene har medført at styrketrening nå har en naturlig plass i Helsedirektoratets anbefalinger for fysisk aktivitet (Helsedirektoratet, 2014).

### 2.2.1 Faktorer som bestemmer vår muskelstyrke

Muskelstyrken bestemmes av en rekke muskulære og nevrologiske faktorer.

Muskelgruppens største tverrsnittareal anses som den viktigste faktoren for maksimal muskelstyrke, men også muskulære faktorer som muskellengde, fibertypesammensetning, biomekaniske forhold og konsentrasjonen av kontraktile forhold vil påvirke kraftutviklingen (Raastad et al., 2010). Nevrologiske faktorer for koordinering og aktivering av de ulike muskelgruppene står også sentralt for vår muskelstyrke. Tilpasninger i nervesystemet i form av samspill mellom muskelgrupper, fyringsfrekvens og evne til å rekruttere motoriske enheter vil kunne påvirke hvor stor andel av muskelen man klarer å aktivere under kraftanstrengelsen (Dahl & Jensen., 2016).



### 2.2.2 Adaptasjoner og treningsmetoder for muskelstyrke

Endringer i muskulatur og styring av muskelaktivitet vil kunne oppstå etter kort tid med regelmessig styrketrening. Muskelens tverrsnitt øker som følge av flere og større muskelfibre, og endringer i nervesystemet gir større grad av aktivering og bedret evne til styring av bevegelser (Hallèn & Ronglan, 2011). Endring i form av muskelvekst vil beskrives ytterligere i kapittel 2.3.4. Over tid vil det også forekomme tilpasninger i sener, bindevev og skjelettet. Tilpasninger i muskelaktivering, muskelstrukturer og annet vev medfører endringer i funksjon.

Hvor stor endring i muskelstyrke man kan forvente av styrketrening avhenger blant annet av treningsstatus ved start, og hvordan treningsprogrammene er lagt opp med tanke på intensitet, hyppighet og varighet. Blant friske utrente kan det imidlertid tyde på at en økning i maksimal styrketest (1RM) på 30 til 40% er å forvente etter få måneder med tung styrketrening, som utføres to til tre ganger i uken (Kraemer et al., 2002). Det er derimot verdt å merke seg at det er store individuelle forskjeller i hvor stor effekt som kan oppnås mellom personer med både ulik og lik treningsstatus, hvorav litteraturen viser til en variasjon på hele fire til 60% hos nybegynnere som følger samme styrkeprogram (Hubal, et al., 2005). Det er usikkert hva variasjonene skyldes, men arvelig disposisjon og graden av gjennomføring kan trolig forklare noe av variasjonen (Raastad et al., 2010).

Det finnes ingen oppskrift på det optimale styrketreningsprogrammet for å øke maksimal muskelstyrke, og det er uenigheter i fagmiljøet om hvilket treningsregime som gir best effekt. Treningsmetoder med stor motstand (4-10RM) blir imidlertid ansett som hensiktsmessig da det skaper stort mekanisk drag i muskulaturen, som videre antas å være et svært viktig stimuli for maksimal muskelstyrke (Kraemer & Ratamess., 2004). Antall repetisjoner tilpasses motstanden, hvor det kreves færre repetisjoner til utmattelse ved høy motstand. Litteraturen viser videre til at periodisering, gitt som «*systematisk oppdeling og organisering av trening i forskjellige perioder*» (Raastad et al., 2010), gir bedre effekt enn å utføre samme motstand over lengre perioder (Rhea & Alderman, 2004).

### **2.2.3 Muskelstyrke blant lungetransplanterte pasienter**

Det er kjent at lungetransplanterte pasienter lider av muskelsvakhet og rapporterer redusert fysisk funksjon før de gjennomgår LTx (Reinsma et al., 2006), og dette har vist å vedvare over lengre tid etter transplantasjon (Williams et al., 1992; Lands et al., 1999). En systematisk oversiktsartikkel rapporterer at muskelstyrken til pre-transplanterte pasienter har en gjennomsnittlig variasjon på 49-86% av predikert verdi for normalbefolkningen, og at muskelstyrken reduseres ytterligere opptil tre måneder etter LTx (Rozenberg et al., 2014). Blant annet viser to studier til et gjennomsnittlig tap på 15-30% av muskelstyrken i m.Quadriceps som følge av sykehusopphold etter LTx, sammenlignet med verdier før LTx (Langer et al., 2012; Maury et al., 2008). Muskelbiopsier hos LTx pasienter viser til en redusert konsentrasjon av type I fibre (Wang et al., 1999), redusert kalsiumopptak- og frigjøring (McKenna et al., 2003), tidligere fall av pH i muskulatur (Evans et al., 1997), samt redusert enzymaktivitet og nedsatt oksidativ kapasitet i perifer muskulatur (Evans et al., 1997; Tirdel, 1998). Redusert bioenergetikk er vist å kunne vedvare opptil flere år etter LTx (Evans et al., 1997). Disse begrensningene blir antatt å være et resultat av en kombinasjon mellom preoperative faktorer, som terminal lungesykdom og inaktivitet, og post-operative faktorer som langvarig sykehusopphold og bivirkninger av immunsuppressive medikamenter (Van Der Woude et al., 2002; Reinsma et al., 2006).

## 2.3 Kroppssammensetning

Informasjon om menneskekroppen i form av antropometri, vekt og kroppssammensetning har en sentral posisjon i bestemmelse av en persons helsetilstand og blir universelt brukt som helsemål (Hume & Marfell-Jones, 2008). Kroppssammensetning reflekterer sammensetningen av kroppens elementer, og defineres som:

*«En helsereelatert komponent av vår fysiske form som relateres til den relative mengden muskler, fett, bein og andre vitale deler av kroppen» (Caspersen, et al., 1985, s.129).*

### 2.3.1 Nivå og modeller

Kroppssammensetning er et sammensatt begrep og kan brukes på flere nivåer. En sentral modell innenfor forskning på kroppssammensetning er fem-nivå modellen (Heymsfield, Lohman, Wang & Going, 2005). I denne modellen sees total kroppsmasse som summen av komponentene innenfor atom-, celle-, vev- og organnivå eller helkroppsnivå. I helse og idrettssammenheng blir modeller på molekylnivå ofte benyttet, og i denne oppgaven vil kroppssammensetning derfor sees på summen av komponentene innenfor molekylnivå.

På molekylnivå består kroppen av seks hovedelementer; vann, proteiner, karbohydrater, lipider, beinminerale og bløtdelsminerale (Heymsfield et al., 2005). Karbohydrater blir derimot normalt sett ikke vurdert som en del av kroppssammensetningen, ettersom det lagres som glykogen i lever og muskulatur (Malina, 2007). Kroppssammensetning på molekylnivå kan videre presenteres med ulike modeller bestående av to til seks komponenter. To- komponentmodellen deler kroppen inn etter fettfri masse (FFM) og fettmasse (FM), og er en relativ enkel modell som er mye brukt (Heyward & Wagner, 2004). Modeller med tre eller flere komponenter blir ofte referert til som multi-komponentmodeller (Heymsfield et al., 2005). Disse modellene deler FFM opp i ytterligere komponenter som er kvantifiserbare in vivo. En tre-komponentmodell kan for eksempel dele FFM inn i totalt kroppsvann og fettfri tørrmasse, eller i beinvev og resterende bløtvev, mens en fire-komponentmodell kan dele FFM inn i vann, proteiner og minerale (Heymsfield et al., 2005; Malina, 2007).

### 2.3.2 Dual- energy X-ray absorptiometry (DXA)

I litteraturen blir målemetodene for kroppssammensetning ofte delt inn i laboratoriemetoder og felt- metoder (Heyward & Wagner, 2004). Felt-metodene kjennetegnes ved at de er portable, mindre kostbare og er relativt enkle å gjennomføre. Eksempler på felt-metoder er bioelektrisk impedans analyse (BIA) og antropometriske målinger som kroppsmasseindeks (KMI), midjemål og hudfoldsmåling (McArdle, Katch, & Katch, 2010; Norgan, 2005). Laboratorie-metodene anses derimot som mer nøyaktige, og benyttes i enkelte sammenhenger som referansemetoder. Disse målemetodene er ofte mer omfattende, kostbare og stasjonære. Hydrodensitometry (undervannsveining), air displacement plethysmography (ADP) og dual-energy X-ray absorotiometry (DXA) er typiske eksempler på laboratoriske målemetoder (McArdle et al., 2010).

DXA-metoden, som blir benyttet i denne studien, blir ofte referert som en tre-komponentmodell ettersom den gir estimater på total beinmasse, resterende bløtvev og fettmasse (Heyward & Wagner, 2004). DXA bruker røntgenstrålinger for estimering av kroppssammensetning. Det grunnleggende prinsippet bak DXA-metoden bygger på at svekking av røntgenstråling med lav (40kV) eller høy (70 eller 100 kV) foton-energi er målbart, og at denne svekkingen avhenger av tykkelse, tetthet samt kjemisk sammensetning av det underliggende vevet (Heyward & Wagner, 2004). Ettersom FM, muskelmasse og beinmasse har forskjellig tetthet, kan DXA-skanningen beregne og skille disse komponentene ved å presentere en ratio mellom svekkingen av lavenergi-strålingen relativt til svekkingen av høyenergi-strålingen (Heyward & Wagner, 2004). Disse svekkelsene av to ulike røntgenstråler synes å være konstant for ulike typer vev hos alle individer (Pietrobelli, Formica, Wang & Heymsfield, 1996).

Det finnes forskjellige produsenter og ulike DXA-maskiner på markedet. *Hologic*, *Lunar* og *Norland* er av de mest anerkjente. DXA- maskinene baseres på de samme teoretiske grunnprinsippene, men kan variere i forhold til generering av strålingen, hvordan svekkelsene av strålingene måles og hvilke formler som blir brukt til beregning av kroppssammensetningen (Heyward & Wagner 2004). DXA-skanninger som målemetoder anses som nøyaktig, og er en anerkjent metode for å måle beinhelse og kroppssammensetning (Andreoli, Scalzo, Masala, Tarantino & Guglielmi, 2009). Fordelen med denne målemetoden er at den krever lite innsats fra deltaker og at separate deler av kroppen kan måles til enhver tid.

### 2.3.3 Målevariabler

#### **Fettmasse**

Fettmasse defineres som «*all utvinnbare lipider fra fettvev og andre kroppsvev*» (Heyward & Wagner, 2004). Fettvev er et metabolsk aktivt vev. Økt mengde fettvev setter i gang en rekke bioaktive mediatorer som kan føre til en ugunstig utvikling av kardiovaskulære risikofaktorer, som videre forbindes med en økt risiko for sykdom og mortalitet (Van Gaal, Mertens & Christophe, 2006., Katzmarzyk et al., 2012). Fettvev deles inn i to basert på lokasjon og metabolske egenskaper; visceralt- og subkutant fettvev (Malina, 1996). Det viscerale fettvevet er lokalisert rundt de indre organene i bukhulen, og anses som det farlige fettet ettersom det er assosiert med en rekke livsstilssykdommer (Pi-Sunyer, 2002). Selv om denne fettmassen ligger rundt tarmene, og er liten i volum, er den høyintensiv når det gjelder stoffskiftet (Rössner, 2015). Subkutant fettvev omtales også som underhudsfett, og har en viktig egenskap i form av at det fungerer som et isolasjonslag for å redusere kroppens varmetap (Sand, Sjaastad & Haug., 2008). Fettmasse kan oppgis som en absolutt verdi med kilo som benevnning, eller som relativ verdi i form av fettprosent. Fettprosent defineres som kroppens fettmasse i forhold til kroppsvekt (McArdle et al., 2010). Eksakte verdier for hvilken fettprosent som er assosiert med optimal helserisiko er ikke definert. Mindre enn 10-13% og høyere enn 35%, samt mindre enn 8% og høyere enn 25% fett er imidlertid ikke anbefalt for henholdsvis kvinner og menn (Thompson, Gordon & Pescatello., 2010; Gallagher et al., 2000).

#### **Beinvev**

Beinvev utgjør den største og viktigste delen av skjelettet, og er i konstant forandring i løpet av livet (Sand et al., 2008). Maksimal beinmasse oppnås rundt 20-års alder. Fra 30-35 års alder begynner nedbrytningen av beinvev å dominere, og beinvevet sviner hen (Ribom & Phiel-Aulin, 2015). Et normalt tap av beinvev ligger på omtrent 8% per tiår hos kvinner og 3% for menn (Nylenna, 2007). Beinvevets viktigste funksjoner er å motstå eksterne belastninger, overføre kraft, beskytte indre organer og beinmarg samt fungere som fosfat- og kalsiumreservoar (Sand et al., 2008). Beinmineraltettheten gir et mål på hvor sterkt skjelettet er (Lanyon, 2008). Denne oppgaven vil ikke fokusere på måling av beinmineraltetthet, og går derfor ikke dypere inn i ulike aspektene ved dette.

## **Lean body mass**

I litteraturen brukes begrepene «lean body mass» (LBM) og FFM ofte om hverandre. FFM bygger på et biokjemisk konsept og betegnes av all masse som ikke er fettvev. Dette inkluderer vann, muskler, ben, bindevev og indre organer (McArdle et al., 2010). LBM bygges derimot på et anatomisk konsept og inneholder enkelte essensielle fettsyrer i tillegg til de samme komponentene som FFM inneholder (Heymsfield et al., 2005; Malina, 2007., McArdle, 2010). Ved DXA-målinger blir LBM beskrevet som den totale vevsmassen minus fettmasse og beinmasse, mens FFM også omfatter beinmassen. Etersom denne oppgaven vil undersøke DXA-målte endringer i muskelmasse benyttes LBM som terminologi. Ved beskrivelse av andre studier benyttes artikkelforfatternes terminologi for endring av muskelmasse.

### **2.3.4 Muskelmasse**

Muskelmassen anses som viktig for daglig fysisk funksjon da den medfører bevegelsesfrihet som videre kan påvirke livskvaliteten. Den er viktig for metabolismen ettersom skjelettmusklene utgjør omtrent 40% av kroppsvekten, og er det organsystemet med høyest metabolsk aktivitet (Brooks & Myburgh, 2014). Muskelvevet er også et endokrint organ som skiller ut signalmolekyler av stor betydning både for muskelvevet selv og for annet vev (Dahl, 2008). På bakgrunn av dette anses muskelmassen som en viktig komponent for å forebygge livsstilsykdommer.

### **Proteinmetabolismen**

Muskelmassen reguleres hovedsakelig av proteinmetabolismen, bestående av nedbrytning av muskelprotein og muskelproteinsyntese. Adekvat proteinsyntese er nødvendig for opprettholdelse av muskelmassen, og selv små endringer i balansen mellom proteinsyntese og proteinnedbrytning vil kunne påvirke muskelmassen (Raastad et al., 2010).

Muskelvekst, såkalt muskelhypertrofi, oppstår dersom syntesen er høyere enn nedbrytningen, mens vevsvinn (atrofi) oppstår dersom det dannes mindre protein enn det blir brutt ned (Dahl, 2008).

Reguleringen av muskelproteinmetabolismen er kompleks, og det er mange systemer som deltar i denne reguleringen. Signalveier som er viktig for stimulering av proteinsyntese og hypertrofi, omfatter blant annet insulin- growth factor 1(IGF-1), protein kinase B (PKB), og mammalian target of rapamycin complex (mTOR) (Dahl & Jensen., 2016). Ved nedbrytning av muskelproteiner og atrofi synes imidlertid Ubiquitin-proteasom systemet (UPS) å være sentral. Et protein som er viktig i denne prosessen er E3 ubiquitin ligasen Muscle RING-finger protein-1 (MURF-1), som blant annet reguleres av transkripsjonsfaktoren FOXO (Dahl & Jensen., 2016). Det er imidlertid viktig å presisere at de proteinnedbrytende prosessene ikke er ubetinget negative, da det er et kontinuerlig behov for utskiftning av proteiner og proteinfilamenter for å opprettholde normal muskelfunksjon (Raastad et al., 2010).

### **Sarkopeni**

Muskelmassen øker i takt med lengdevekst og økning i kroppsvekt fra fødselen av. Etter 45-års alderen reduseres derimot den absolutte muskelmassen hos begge kjønn, mens den relative andelen muskelmasse av total kroppsvekt begynner å avta allerede fra 20-års alderen (Janssen, Heymsfield, Wang & Ross, 2000). Etter fylte 70 år er det observert et tap av muskelmasse på 0.5- 1% per år (Mitchell et al., 2015). Mens muskelmassen representerer omtrentlig 50% av total kroppsvekt hos unge menn, representerer dette kun 25 % hos eldre menn mellom 70-80 år (Janssen et al., 2000). Aldersrelatert tap av muskelmasse – og muskelstyrke, såkalt sarkopeni, er assosiert med funksjonelle begrensninger, immobilitet, og større risiko for fall og skader (Shigematsu et al., 2006; Visser et al., 2005). Reduksjon i muskelmasse ser ut til å være størst i underekstremitetene, og forekommer som følge av tap i antall muskelfibre og fiberareal (Kalyani, Corriere & Ferrucci, 2014; Lexell, Henriksson-Larsén, Winblad & Sjöström, 1983).

Det er noe usikkert hvorfor mennesker utvikler sarkopeni, og litteraturen diskuterer ulike årsaksforhold der aldring per se og lavt aktivitetsnivå står sentralt. Det er blant annet vist at sarkopeni utvikler seg med alderen selv hos fysisk aktive, men at fysisk inaktivitet kan fremskynde tilstanden ytterligere (Rolland et al., 2008). Det er derfor nærliggende å tro at sarkopeni også er assosiert med en rekke underliggende fysiologiske mekanismer. Endringer i proteinmetabolisme, cytokiner, endokrint miljø og tap av nevromuskulær kontroll er antatt til å være medvirkende faktorer når det gjelder aldersrelatert tap av muskelmasse (Bales & Ritchie, 2002).

## **Endring av muskelvolum ved styrketrening**

Signalveiene som styrer balansen mellom proteinsyntese og proteinnedbrytning i en muskelcelle kan påvirkes på ulike måter ved styrketrening. Etter én enkelt styrkeøkt tyder litteraturen på at hastigheten til proteinsyntesen er høyere enn proteinnedbrytningen, og at denne syntesehastigheten kan holde seg over normalverdi opptil 24-48 timer etter endt treningsøkt (MacDougall et al., 1995; Phillips, Tipton, Aarsland, Wolf & Wolfe, 1997). Regelmessig styrketrening over en periode kan dermed føre til akkumulering av kontraktile proteiner, og vil videre kunne medføre økt tverrsnittareal i muskelfibrene. Når det gjelder treningseffekten i selve muskelen, foregår den største økningen av tverrsnittarealet i de raske muskelfibertypene (type IIA og IIX) (Fry, 2004). Muskelvolum kan imidlertid øke på flere måter. Hver enkelt muskelfiber kan øke tverrsnittarealet som følge av addering av sarkomerer i parallell og/eller lengden som følge av addering av sarkomerer i serie. Denne typen økning av muskelvolum blir kalt hypertrofi. Muskelvolum kan trolig også økes ved dannelse av flere muskelfibre, kalt hyperplasi (Raastad et al., 2010). Det er derimot omdiskutert hvorvidt hyperplasi faktisk forekommer hos mennesker grunnet metodiske begrensninger. Hyperplasi er imidlertid veldokumentert hos dyr (Kelley., 1996). I tillegg til hypertrofi og muligens hyperplasi kan en muskelgruppes totale volum også økes ved at det dannes mer bindevev.

Få måneder med tung styrketrening, to til tre ganger i uken, hos utrente er tidligere vist å kunne medføre en økning i den trente muskelgruppens tverrsnittareal på tre til 25% (Wernbom, Agustsson & Thomeé, 2007). Videre tyder litteraturen på at friske utrente individer kan forvente en økning på omtrentlig to kg i løpet av 14 uker med tung styrketrening (Fleck & Kraemer., 2014). Når det gjelder hvilket treningsregime som medfører hypertrofi har det imidlertid skjedd en «revolusjon» de siste årene. Tidligere ble det antatt at økt maksimal styrke og hypertrofi krevde tilnærmet like treningsmetoder og programmer, hvorav treningsmetoder med stor motstand (4-10 RM) og medfølgende stort mekanisk drag i muskulatur var viktigste stimuli. Nyere funn tyder imidlertid på at såkalt høy-rep styrketrening, lavere motstand med et høyt antall repetisjoner (> 20 reps) som utføres til utmattelse, også kan gi stor hypertrofi (Ogasawara, Loenneke, Thiebaud, & Abe., 2013; Schoenfeld, Peterson, Ogborn, Contreras, & Sonmez., 2015).



### 2.3.5 Kroppssammensetning hos lungetransplanterte

Langvarig alvorlig sykdom og sykehusopphold kan resultere til akselerert tap av skjelettmuskulatur og funksjonell kapasitet, og på mange måter etterligne endringene som oppstår ved sarkopeni (Evans, 2010). Under sykehusopphold er det blitt rapportert at en gjennomsnittlig pasient tilbringer 80% av oppholdet liggende i seng (Brown et al., 2009). Total inaktivitet er videre vist å kunne medføre 1.5-2% reduksjon i muskeltverrsnittet i vekt bærende muskler per dag (Schwartz et al., 2007). Dette kan antas å være en betydelig utfordring blant lungetransplanterte, som har et langt sykdomsforløp med påfølgende langvarig sykehusopphold etter LTx.

En systematisk oversiktsartikkel viser til at andelen FFM er redusert både i perioden før og etter LTx (Rozenberg et al., 2014). Redusert muskelmasse- og styrke observert hos pre-transplanterte lungepasienter har foreslått sarkopeni som en potensiell risikofaktor for mortalitet ved LTx (Hook & Lederer, 2012). Videre blir fedme og undervekt assosiert med økt risiko for mortalitet etter LTx (Kanasky et al. 2002; Lederer et al., 2009). Fedme er blant annet assosiert med primærgraft dysfunksjon, en form for akutt lungeskade, og en ledende dødsårsak tidlig etter transplantasjon (Lederer et al., 2011). På bakgrunn av dette blir nå  $KMI \geq 35.0 \text{ kg/m}^2$  ansett som en absolutt kontraindikasjon, og  $KMI \geq 30 - 34.9 \text{ kg/m}^2$  ansett som en relativ kontraindikasjon for LTx i konsensusdokument fra ISHLT. Hvorvidt KMI skal benyttes for å vurdere LTx-kandidater er derimot omdiskutert, ettersom KMI kan være noe misvisende målemetode for kroppssammensetning (Singer et al., 2014).

Vektøkning er ikke uvanlig etter organtransplantasjoner, og i noen tilfeller har så mye som 20 til 25 kg blitt rapportert etter hjerte- og lever transplantasjon (Ragsdale, 1987; Hussaini et al., 1998). Erfaringsmessig i Norge opplever også LTx pasientene betydelig vektøkning etter LTx, men hvorvidt denne vektøkningen faktisk forekommer er ikke kartlagt i litteraturen. En longitudinell kohortstudie av sveitsiske pasienter rapporterte derimot en vektøkning på 11.9 og 14 kg i løpet av de første to årene etter LTx, hos henholdsvis kvinner og menn (Kyle et al., 2003). Andelen prosentvis kroppsfett økte progressivt opptil to år, og holdte seg stabilt deretter. Sammenlignet med pre-transplanterte verdier ble det rapportert en reduksjon av FFM på 1.7 kg (kvinner) og 2.3 kg (menn) første måned etter LTx. Pasientene opplevde derimot en økning av FFM over pre-transplanterte verdier allerede innen ni måneder, og i løpet av det første året økte FFM med totalt 14% (Kyle et al., 2003).

Sammenlignet med friske kontroller viste pasientene derimot til signifikant lavere verdier av FFM opptil ett år etter LTx ( $p < 0.05$ ), og kun to-tredjedeler oppnådde normale verdier av FFM to år etter LTx (Kyle et al., 2003). Dette støttes av studien til Vivodtzev og kollegaer (2011) hvor det ble rapportert en betydelig lavere FFM hos 12 lungetransplanterte sammenlignet med friske kontroller, tre år etter LTx. I en annen studie ble det i tillegg vist at tverrsnittarealet i m. Quadriceps, målt ved CT, var redusert med 30% hos 12 lungetransplanterte fire år etter LTx, sammenlignet med friske kontroller (Pinet et al., 2004).

Årsaken til vektendringer forbundet med lungesykdom er multifaktoriell, og inkluderer blant annet endret metabolisme som følge av økt energikostnad for respirasjon, endret aktivitetsnivå og fysiske krav, samt tilstedeværelse av inflammatoriske mediatorer (de Godoy, Donahoe, Calhoun, Mancino & Rogers., 1996; Mannix, Manfredi & Farber., 1999; Saudny-Unterberger, Martin, Gray-Donald., 1997). I tillegg til langvarig sykdomsforløp og medfølgende sykehusopphold, kan bruk av immunsuppressive legemidler etter LTx påvirke kroppssammensetningen. Medisinene er blitt foreslått til å kunne indusere redusert fettoksidasjon, samt fremme muskelatrofi ved å øke proteinnedbrytningen og hemme proteinsyntesen (Schakman et al., 2013). I studien til Kyle og kollegaer (2003) ble det blant annet rapportert en høyere andel FFM og lavere andel FM hos pasienter som fikk lavere doser av immunsuppressive midler på midten av 1990-tallet, sammenlignet med tidligere pasienter som ble behandlet med høyere doser (Kyle et al., 2003).

## 2.4 Tidligere treningsstudier blant lungetransplanterte

Studiene som rapporterer redusert muskelfunksjon hos LTx pasienter støtter hypotesene om at vedvarende begrenset arbeidskapasitet og aktivitetsnivå, observert opptil flere år etter LTx, trolig kan skyldes perifer muskeldysfunksjon og begrenset utholdende kapasitet i underekstremitetene. Deltakelse i strukturerte treningsprogram kan imidlertid tenkes å være gunstig strategi for å motvirke disse begrensningene. Den vitenskapelige kunnskapen vedrørende trening og LTx er derimot begrenset, og evidensbaserte retningslinjer for rehabilitering manglende. Nåværende litteratur indikerer imidlertid at perioder med trening kan medføre betydelig økning i maksimal og funksjonell arbeidskapasitet, muskelstyrke, lumbal beinmineralitet samt helse relatert livskvalitet hos denne pasientgruppen (Wickerson, Mathur & Brooks, 2010).

Oversikt over studier som har undersøkt effekt av trening på muskelstyrke og kroppssammensetning blant LTx pasienter er vist i Tabell 2. Det er observert kun én RCT som undersøker effekten av en treningsintervensjon på muskelstyrke hos denne pasientgruppen (Langer et al., 2012). Denne studien indikerte at tre måneder med utholdenhetstrening og én styrkeøvelse på bein, på en belastning tilsvarende 70% av 1RM, medførte en betydelig forbedring i muskelstyrke i m.Quadriceps ( $p < 0.05$ ). Treningsgruppen økte fra 63% til 82% av forventet verdi (referanseverdier ikke oppgitt) og kontrollgruppen fra 56% til 60% av forventet verdi som følge av intervensjonen. Studien indikerte videre at daglige aktiviteter med lav til moderat intensitet, som ble utført blant kontrollgruppen, ikke var tilstrekkelig nok til å gjenvinne den tapte muskelstyrken relatert til sykehusoppholdet (Langer et al., 2012).

Signifikante forbedringer i muskelstyrke etter et rehabiliteringsprogram på tre måneder er også rapportert i en prospektiv kohortstudie (Maury et al., 2008). Den maksimale isometriske styrken i m.Quadriceps var redusert pre-operativt sammenlignet med referanseverdier ( $72\% \pm 30\%$  av predikert verdi), og reduserte ytterligere like etter transplantasjon ( $51\% \pm 28\%$  av predikert verdi). Etter tre måneder med rehabilitering bestående av utholdenhet, trappegang og styrkeøvelse på bein, ble det imidlertid rapportert en gjennomsnittlig økning i muskelstyrken på 35%. Muskelstyrken ble derimot ikke normalisert, og viste fortsatt til lavere verdier i forhold til pre-transplanterte målinger (Maury et al., 2008). Hvorvidt denne framgangen skyldes selve intervensjonen eller naturlig tilfriskning er imidlertid usikkert da studien manglet kontrollgruppe.

I en studie hvor både LTx pasienter og friske utrente gjennomførte lik treningsintervensjon, bestående av tre måneder med hjemmebasert utholdenhetstrening, ble det også rapportert en betydelig økning i muskelstyrke i m.Quadriceps (Vivodtzev et al., 2011). Studien indikerte at LTx pasientene, tre år etter transplantasjon, kunne oppleve lik styrkeframgang som utrente friske individer på samme alder. Styrkeframgangen på 85% medførte at LTx pasientene opplevde nivåer av muskelstyrke lik utgangsverdien til friske, sedate kontroller. Ingen signifikant endring ble derimot observert i FFM, målt med BIA (Vivodtzev et al., 2011). Det er imidlertid usikkert hvorvidt den observerte effekten kan relateres til treningsintervensjonen, grunnet metodiske begrensninger og mangel på kontrollgruppe som ikke utførte et rehabiliteringsprogram i studien.

Til tross for at studiene indikerer gunstige effekter av trening, er det fortsatt manglende kunnskap om hvilke treningsstimuli som gir best effekt hos denne pasientgruppen. Mye tilgjengelig litteratur som har undersøkt effekten av trening på muskelstyrke hos LTx pasienter bærer dessverre også preg av metodiske svakheter, og involverer i hovedsak utholdenhetstrening med lav til moderat intensitet. Det er etter grundig søk ikke funnet studier som inkluderer progressiv styrketrening, som innebærer gradvis og tilpasset økning av belastningen. Dette er merkelig, ettersom denne pasientgruppen har vist betydelig tap av muskelmasse, muskelstyrke og fysisk funksjon. Også når det gjelder endring av kroppssammensetning som følge av rehabilitering etter transplantasjon, foreligger det i dag lite dokumentasjon. Likeledes er det ikke observert studier som har undersøkt effekt av trening med høy intensitet hos denne pasientgruppen. En norsk RCT rapporterer derimot at høyintensiv utholdenhetstrening er en trygg og effektiv metode for å øke fysisk form samt generell helse blant hjertetransplanterte pasienter (Nytrøen et al., 2012). Også blant nyopererte lungekreftpasienter er det blitt rapportert en signifikant og klinisk relevant forbedring i  $VO_{2peak}$  ( $p=0.002$ ), muskelstyrke ( $p<0.001$ ), muskelmasse ( $p=0.012$ ) samt fysisk funksjon ( $p=0.002$ ) etter 20 ukers lang treningsintervensjon, bestående av samtidig høyintensiv utholdenhet- og styrketrening (Edvardsen et al., 2014).

**Tabell 2** Oversikt over tidligere studier som har undersøkt effekt av trening på muskelstyrke og kroppssammensetning hos lungetransplanterte pasienter

<b>Studie</b> Forfatter (år) Design	<b>Utvalg</b> n (TG/KG)	Varighet (uker)	Frekvens (per uke)	<b>Utholdenhetstrening</b> Treningsform (Intensitet)	<b>Styrketrening</b> Serier x repetisjoner Intensitet	<b>Målemetode</b>	<b>Treningseffekt</b>
Langer et al., 2012 RCT	40 (21/19)	12	3	Sykkel, gange, trappegang. (75% av fart på 6MGT)	Legextension 3x8 70% av 1RM	Isometrisk	QS: TG: +19%, KG: +4%*, p<0.001. GS: ingen signifikant endring
Maury et al., 2008 Prospektiv kohortstudie	36	12	3	Sykkel, gange, trappegang. (Ikke spesifisert)	Legextension 3x8 60% av 1RM	Isometrisk	QS: + 35 ± 48%, p<0.05. GS: + 10%*, p<0.05
Vivodtzev et al., 2011 Eksperimentell design med friske kontroller	19 (12/7)	12	3	Sykling 50-80% av maksimal arbeidsbelastning		Interpolert twichteknikk BIA	QS: + 4.6 ± 2.6 kg, p<0.05. FFM: ingen signifikant endring.

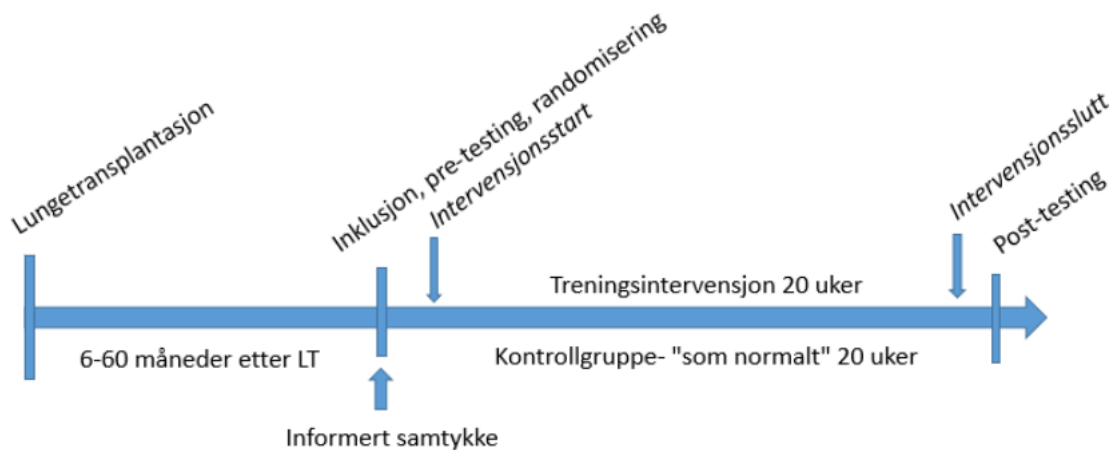
*RCT= randomisert kontrollert studie, n= antall, TG= treningsgruppe, KG= kontrollgruppe, 6MGT= 6 minutter gangtest, 1RM= én repetisjon maksimum, DXA= dual-energy X-ray absorptiometry, BIA= bioelektrisk impedans analyse, QS= quadriceps styrke, GS= gripestyrke. \*Verdier oppgitt i prosentpoeng*

## 3.0 Metode

### 3.1 Studiedesign

Denne masteroppgaven er basert på datamaterialet fra HILT-studien (High- Intensity Training following Lung Transplantation). HILT- studien er en prospektiv og RCT- studie i regi av lungemedisinsk avdeling på Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus (OUS), i samarbeid med Norges idrettshøgskole (NIH). HILT- studien har til hensikt å evaluere fysiologiske og psykologiske treningseffekter etter en 20 ukers lang høyintensiv treningsintervensjon hos LTx pasienter, samt undersøke overlevelse to og fire år etter LTx. Datainnsamlingen startet i august 2017, og er planlagt avsluttet høsten 2020.

Denne masteroppgaven er skrevet på et utvalg fra HILT-studien, og er en RCT som inkluderer en treningsgruppe og en kontrollgruppe. Oppgaven baseres på datainnsamling før og etter en treningsintervensjon på 20 uker (se Figur 4). Pasienter som ble re-testet innen 4.april 2018 er inkludert i denne oppgaven. Kun relevant metodikk anvendt her er videre omtalt.



**Figur 4:** Tidslinje fra lungetransplantasjon til intervensjonsslutt i foreliggende masteroppgave.

## 3.2 Utvalg

Alle pasienter som har gjennomgått LTx ved OUS ble invitert til deltakelse i studien seks til 60 måneder etter transplantasjon. Pasientene fikk informasjon om prosjektet og forespørsel om deltakelse gjennom informasjonsbrosjyre (Vedlegg 1) og telefonsamtaler. Inklusjons- og eksklusjonskriterier for deltakelse i studien er vist i Tabell 3.

*Tabell 3: Inklusjon og eksklusjonskriterier for deltakelse i studien*

<b>Inklusjonskriterier:</b>	<b>Eksklusjonskriterier:</b>
Stabil tilstand 6 måneder etter LTx	> 60 måneder siden LTx
≥ 18 år	Uegnet til å fullføre utholdenhetstest på tredemølle til utmattelse.
Signert samtykkeskjema	Språkproblemer som hindrer/forstyrrer datainnsamling

## 3.3 Randomisering

Randomiseringen fant sted like etter baseline-testing. Forsøkspersonene trakk selv en konvolutt med sitt ID-nummer for å finne ut om de skulle delta i treningsgruppen eller kontrollgruppen. Dette ble gjort i fellesskap med testleder, og god informasjon om videre opplegg ble gitt. Totalt 10 pasienter ble randomisert til treningsgruppen (6 kvinner og 4 menn) og 13 pasienter ble randomisert til kontrollgruppe (6 kvinner og 7 menn).

## 3.4 Målemetoder

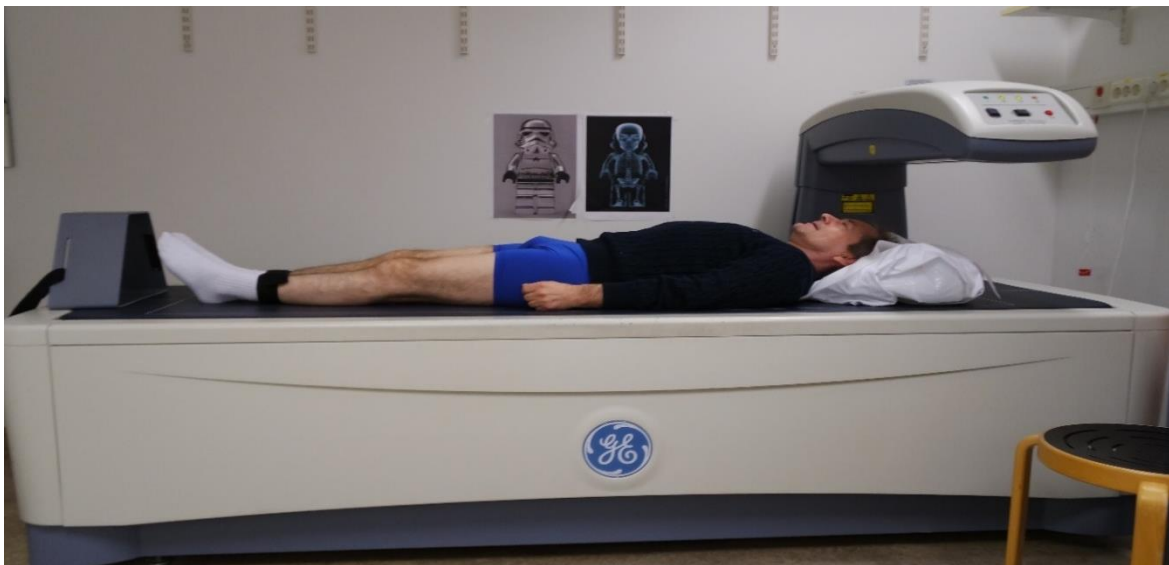
Samtlige målinger beskrevet nedenfor ble utført på Rikshospitalet, OUS, og gjennomført både før og etter intervensjonsperioden på 20 uker. Alle testene ble gjennomført etter standardiserte prosedyrer under veiledning av testledere.

### 3.4.1 Antropometriske målinger

Kroppsvekt ble målt ved bruk av elektronisk vekt (Seca M799, Hamburg, Tyskland), og ble registrert til nærmeste 0.1 kg. Deltakerne ble veid med treningsklær uten sko. Ved registrering av høyde ble deltakerne bedt om å ha samlede føtter samt en strak og nøytral rygg før avlesning. Høyde ble målt uten sko og registrert til nærmeste 0.5 cm.

### 3.4.2 Kroppssammensetning: DXA

LBM og FM ble undersøkt ved bruk av DXA (DXA, GE Lunar Prodigy, GE Healthcare, Madison Wisconsin, USA) med software versjon 16.0 (GE, Healthcare, Madison Wisconsin, USA). Målingene ble ledet av personell tilknyttet Rikshospitalet. Standardiserte prosedyrer for pasientens plassering og etterfølgende analyse ble fulgt. Alle kroppslige pyntegenstander, klokker og lignende ble tatt av før testen. Forsøkspersonene skulle så ligge i ro på DXA-maskinen etter testleders anvisning. Ved helkroppsmåling skulle hendene ligge ned langs siden av kroppen, med håndflatene vendt ned og beina ekstenderte og noe innad-rotaterte. Det ble utført målinger for helkropp samt målinger for lumbalcolumna, lårhals og håndleddet. Selve undersøkelsen tok omtrent 20 minutter.



**Figur 5** Dual-energi x-ray absorptiometry for måling av kroppssammensetning. Privat foto med tillatelse (Vedlegg 2).



### 3.4.3 Maksimal muskelstyrke

#### Beinpress

Maksimal beinstyrke ble testet ved bruk av beinpress-apparat fra Cybex (International, Inc, USA). Under testen skulle deltakerne ha ryggen i kontakt med apparatet under hele øvelsen. Beina ble plassert med skulderbreddes avstand på fotplaten med tærne pekt framover, og kneleddet i 90 graders vinkel. Fotens plassering på fotplaten samt avstanden mellom setet og fotplaten ble målt og standardisert ved hvert forsøk. Fra 90 graders stilling i kneleddet skulle deltakerne skyve så mye vekt som de klarte én gang oppover, helt til kneleddet var fullstendig ekstendert. Etter en standardisert og progressiv oppvarming på tre serier, økte motstanden gradvis til deltakerne ikke klarte å utføre én godkjent repetisjon. Deltakerne fikk 3 minutter hvile mellom hvert RM-forsøk. 1RM ble estimert til den tyngste vekten deltakerne klarte å løfte med korrekt teknikk, og ble avlest i kilogram.



*Figur 6 Beinpress fra tilnærmet utgangsposisjon til sluttposisjon. Privat foto med tillatelse (Vedlegg 2).*

#### Brystpress

For å teste maksimal styrke i overkropp ble brystapparat fra Techogym (Element +, Gambettona, Italia) benyttet. Deltakerne gjennomførte testen sittende, hvorav sittehøyden ble justert individuelt til håndtakene var i høyde med midten av brystet. Med et rett grep skulle deltakerne presse håndtakene med så mye vekt som mulig framover til albueene ble helt ekstenderte. Som ved beinpress, utførte deltakerne en progressiv oppvarming på tre serier. Motstanden økte fram til den tyngste vekten deltakerne klarte å utføre én gang med korrekt teknikk. Deltakerne fikk 3 minutters hvile mellom hvert RM-forsøk og 1RM ble avlest i kilogram.



*Figur 7* Brystpress fra utgangsposisjon til sluttposisjon. Privat foto med tillatelse (Vedlegg 2).

### **Maksimal gripestyrke**

Maksimal gripestyrke ble testet ved bruk av dynamometer (Baseline® Hydraulic Hand Dynamometer 90 kg/Chattanooga). Deltakerne holdte dynamometeret i den dominante hånden. Med armen avslappet og strukket ut fra kroppen skulle deltakerne presse med maksimal kraft på signal i omtrent tre sekunder. Det ble hovedsakelig gitt to forsøk. Ved stor variasjon mellom forsøkene ble et tredje forsøk gitt. Deltakernes høyeste måling ble benyttet i videre analyser. Resultatene ble avlest til nærmeste 0.1 kg.



*Figur 8* Måling av én repetisjon maksimum i gripestyrke. Privat foto med tillatelse (Vedlegg 2).

### 3.4.4. Funksjonell styrke

#### Trappegang

Fysisk funksjon ble testet ved trappegang. Deltakerne skulle gå eller løpe så mange trappetrinn som mulig i løpet av 15 sekunder. Den samme trappeoppgangen ble benyttet hver gang, og deltakerne fikk kun ett forsøk. Hver trapp bestod av åtte trappetrinn, etterfulgt av omtrent to meter plata. Deltakerne fikk ikke bruke gelenderet underveis og måtte berøre hvert trappetrinn.



*Figur 9 15 sekunders maksimal trappeløp. Privat foto med tillatelse (Vedlegg 2).*

#### Stoltest

Funksjonell styrke i underekstremitetene ble undersøkt ved stoltest (Jones, Rikli & Beam, 1999). I løpet av 30 sekunder skulle deltakerne reise seg opp fra en stol til stående stilling og sette seg ned igjen til utgangsstilling så mange ganger som mulig. Armene skulle holdes i kryss inntil brystet gjennom hele øvelsen, og i sittende stilling måtte ryggen alltid berøre seteryggen på stolen. Den samme stolen ble benyttet hver gang, og testlederne stod bak deltakerne for å sikre riktig utførelse. Det ble gitt kun ett forsøk.



*Figur 10 Ytterposisjoner i gjennomførelse av 30 sekunders stoltest. Privat foto med tillatelse (Vedlegg 2).*

### 3.5 Intervensjon

Treningsintervensjonen startet én til to uker etter randomisering. Treningene ble utført som kombinasjonsøker, bestående av både høyintensiv utholdenhet- og styrketrening tre ganger per uke i totalt 20 uker. Utholdenhetstreningen bestod av intervaller med 4-8 drag på 2-4 minutter, og ble hovedsakelig utført ved motbakkegange på tredemølle med en intensitet på 80-95 % av maksimal hjertefrekvens. Styrketreningen fulgte daglig bølgeperiodisering (Tabell 4), og bestod av 4-6 øvelser (Tekstboks 1) på en belastning tilsvarende 3-5 serier på 4-10 RM. Hver treningsøkt hadde en varighet på omtrent 60 minutter, og ble utført på treningssenter sammen med en individuell og kompetent treningsveileder og/eller fysioterapeut nær pasientens hjemsted. Treningsprogrammet ble individuelt tilpasset hver enkelt deltaker. Treningsveilederne og fysioterapeutene fulgte derimot detaljerte retningslinjer for treningens innhold og mål, slik at gjennomføringen ble så lik som mulig (Vedlegg 3). Pasientene førte aktivitetsdagbok gjennom hele treningsperioden, og både arbeidsintensitet og fravær ble registrert av treningsveileder og fysioterapeut.

*Tekstboks 1: Styrkeøvelsene som inngikk i treningsintervensjonen*

#### **Styrkeøvelser**

##### Underekstremiteter:

- Beinpress
- Leg curl
- Leg extension
- Bulgarske utfall

##### Overkropp:

- Brystpress
- Armhevinger
- Nedtrekk
- Sittende roing

Etter hver treningsøkt rangerte deltakerne i tillegg intensiteten på økten på en skala fra en til tre, hvorav en) tilsvarer lett intensitet, to) moderat intensitet og tre) høy intensitet. De første fire ukene ble brukt til introdusering av program med fokus på sikkerhet, innlæring av teknikk og tilvenning. Intensiteten på henholdsvis utholdenhet og styrke-øvelsene økte så gradvis basert på pasientens framgang, håndtering av dyspné samt opplevd dagsform på selve treningsdagene. I treningsuke 8 og 13 ble treningsøktene utført på submaksimal intensitet for å sikre god restitusjon samt for å forebygge overbelastning.

*Tabell 4: Styrkedelens oppbygning i treningsprogrammet*

Uke	ØKT 1	ØKT 2	ØKT 3
<b>1-3</b>	2x12 av 15RM	3x8 av 10RM	4x5 av 7RM
<b>4</b>	3x10RM	3x8RM	1x5 av 7RM 3x5RM
<b>5-7</b>	3x10RM	3x8RM	4x5RM
<b>8 (Lett)</b>	3x10 av 15RM	3x8 av 10RM	4x5 av 8 RM
<b>9-12</b>	3x10RM	3x8RM	5x4RM
<b>13 (Lett)</b>	3x10 av 12 RM	3x8 av 10RM	5x4 av 6RM
<b>14-20</b>	3x10RM	2x8RM	5x4RM

*RM= repetisjon maksimum.*

### 3.5.1 Kontrollgruppe

Pasientene i kontrollgruppen ble oppfordret til å følge treningsanbefalingene fra OUS samt opprettholde sitt vanlige aktivitetsnivå. Aktivitetsnivået i kontrollgruppen ble kontrollert gjennom spørreskjema (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) (Vedlegg 4) både før og etter intervensjon.

### **3.6 Statistikk**

For å undersøke om det forekom en forskjell i endring fra før til etter intervensjonen mellom gruppene ble analyse av kovarians (ANCOVA) benyttet. Endringsscore ble satt som avhengig variabel, grupper som faktor og pretest som kovariat. Endring fra før til etter intervensjon innad i hver gruppe ble analysert ved bruk av både parret t-test samt Wilcoxon's for å undersøke hvorvidt testene samsvarte. Testene konkluderte likt, og framstilte resultater i foreliggende oppgave baserer seg derfor på parret t-test.

Fremstilte data i foreliggende oppgave ble behandlet med intention to treat (ITT), hvorav siste observasjon ble benyttet hos deltakere som manglet post-målinger. Pasienter som manglet målinger før intervensjon ble ikke inkludert i de respektive analysene. Av den grunn vil antall deltakere være ulikt ved de ulike testene. For å få en oversikt over hvorvidt manglende pre- og postverdier påvirket oppgavens konklusjon ble det gjort ulike sensitivitetsanalyser. Det ble utført en analyse hvor pre-verdi ble erstattet med gjennomsnittsverdien for den respektive gruppen ved baseline, samt en analyse hvorav post-verdien ble benyttet som pre-verdi. Ved manglende målinger etter intervensjon ble det gjort én sensitivitetsanalyse hvor pre-verdi og gjennomsnittlig endring for den respektive gruppen ble summert og benyttet som post-verdi. Analysene ble i tillegg undersøkt ved per protokoll-analyse.

Ettersom fremstilte resultater baserer seg på normalfordelte data er deskriptiv statistikk av utvalget presentert som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik (SD). Endringsdata og grafiske fremstillinger er oppgitt i gjennomsnitt  $\pm$  95% konfidensintervall (95% KI). Alle statistiske analyser ble utført med IBM Statistical Package for the Social Science (IBM SPSS Statistics versjon 25.0). De grafiske analysene ble gjort i Prism GraphPad versjon 7. Statistisk signifikansnivå ble satt til en p-verdi  $<0.05$ .

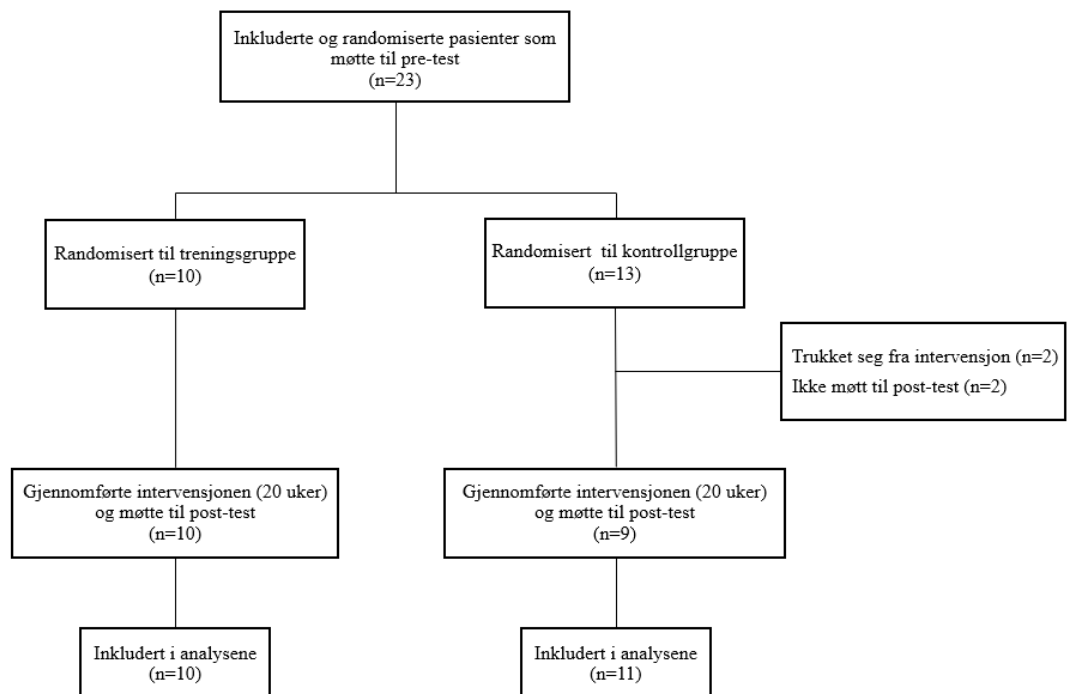
### **3.7 Etikk**

Prosedyrer og metoder brukt i HILT-studien samsvarer med de etiske retningslinjene definert av Helsinkideklarasjonen og CONSORT erklæring for ikke-farmakologiske intervensjoner (Boutron, Moher, Altman, Schulz & Ravaud, 2008). HILT-studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Helse Sør-Øst (2017/399), (Vedlegg 5), og studien er registrert i ClinicalTrials.gov (OsloUH record 2017/399). Det ble innhentet skriftlig samtykke fra alle forsøkspersonene før inklusjon (Vedlegg 6). Alle data er anonyme og det er ikke mulig å identifisere individets deltakelse i publiserte materialer.

## 4.0 Resultater

### 4.1. Inklusjon

Flytskjema med utvalg og frafall i foreliggende oppgave er vist i Figur 11. Totalt 23 deltakere ble inkludert ved studiens start, hvorav 12 var kvinner og 11 var menn. Samtlige deltakere fra treningsgruppen fullførte intervensjonen og møtte til post-test (6 kvinner og 4 menn). Fra kontrollgruppen var det to menn som trakk seg fra studien grunnet misnøye etter randomisering og lang reisevei. To kvinner fra kontrollgruppen manglet i tillegg alle post-målingene grunnet sykdom. Disse kvinnene ble derimot inkludert i ITT-analysene, hvorav siste observasjon ble benyttet i de respektive analysene.



**Figur 11** Flytskjema med frafall i foreliggende oppgave.

## 4.2 Bakgrunnsvariabler

Før intervensjonsstart var det ingen signifikant forskjell i demografiske karakteristikk mellom gruppene ( $p > 0.05$ ) (Tabell 5). Blant de inkluderte pasientene utgjorde emfysem uten alfa1-antitrypsinmangel den største pasientgruppen ( $n=6$ ), etterfulgt av pulmonal hypertensjon ( $n=4$ ), og lungefibrose ( $n=4$ ). Andre bakenforliggende lungesykdommer var sarkoidose, emfysem med alfa1-antitrypsinmangel, lymfangioleiomyomatose og cystisk fibrose. Samtlige pasienter har gjennomgått bilateral LTx. Én pasient har i tillegg gjennomgått samtidig hjertetransplantasjon. Alle, bortsett fra én med asiatisk bakgrunn, var etnisk norske.

*Tabell 5 Baseline karakteristikk av deltakerne*

	<b>Treningsgruppe (n=10)</b>	<b>Kontrollgruppe (n= 11)</b>
Alder (år)	54 ± 12	49 ± 14
Høyde (cm)	170 ± 11	169 ± 7
Vekt (kg)	74.1 ± 12.1	80.1 ± 11.8
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 3.2	28.2 ± 4.3
LTx (måneder)	22.8 ± 13.1	28.1 ± 15.9
FEV <sub>1</sub> (% av forventet)	84.6 ± 27.5	69.7 ± 21.9

*Verdier er oppgitt i gjennomsnitt ± standardavvik. KMI= kroppsmasseindeks, LTx= antall måneder siden lungetransplantasjon, FEV<sub>1</sub>= forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet, n= antall deltakere, cm= centimeter, kg= kilogram.*

## 4.3 Gjennomførbarhet av intervensjon

Samtlige deltakere fra treningsgruppen fullførte intervensjonen, hvorav intervensjonsvarigheten varierte fra 20 til 22 uker. Gjennomsnittlig oppmøte på trening uavhengig av intervensjonsvarighet var 48 av 60 økter (80%). Totalt sett ble intensiteten på treningsøktene vurdert som høy ved subjektiv registrering. Ingen betydelig endring i ukentlig aktivitetsnivå ble rapportert blant kontrollgruppen.



**Tabell 6** Forskjell i endring mellom gruppene fra før til etter intervensjon på muskelstyrke og kroppssammensetning

	Før intervensjon		Etter intervensjon		Forskjell i endring mellom grupper*	
	Trening	Kontroll	Trening	Kontroll	Differanse (95% KI)	p-verdi
<b>Muskelstyrke</b>						
1 RM beinpress (kg)	100.2 ± 38.8	119.9 ± 33.4	123.5 ± 46.1	125.6 ± 40.3	+ 17.6 (3.9 – 31.3)	0.007
1 RM brystpress (kg)	41.9 ± 16.8	56.6 ± 29.2	50.8 ± 25.1	55.0 ± 23.7	+ 10.4 (1.8 – 19.0)	0.044
Gripestyrke (kg)	31.9 ± 8.6	34.5 ± 13.8	33.1 ± 8.6	34.5 ± 12.5	+ 1.2 (-2.9 – 5.3)	0.663
Trappegang (antall)	33.0 ± 9.8	32.3 ± 9.5	35.1 ± 11.3	33.2 ± 8.9	+ 1.2 (-2.1 – 4.5)	0.464
Stoltest (antall)	11.7 ± 3.3	11.9 ± 3.6	14.1 ± 4.0	12.8 ± 3.3	+ 1.5 (0.3 – 2.7)	0.019
<b>Kroppssammensetning</b>						
Total kroppsvekt (kg)	74.1 ± 12.1	80.1 ± 11.7	75.7 ± 13.1	80.3 ± 11.7	+ 1.4 (0.2 – 2.8)	0.032
LBM total (kg)	44.4 ± 7.2	46.1 ± 8.3	45.4 ± 7.9	46.4 ± 8.3	+ 0.7 (-0.1 – 1.5)	0.071
LBM armer (kg)	4.6 ± 1.2	5.0 ± 1.7	4.7 ± 1.2	5.1 ± 1.6	0.0 (-0.5 – 0.5)	0.862
LBM trunkus (kg)	21.9 ± 3.0	22.2 ± 4.4	22.3 ± 3.2	22.7 ± 4.4	-0.2 (-1.1 – 0.6)	0.574
LBM bein (kg)	14.6 ± 2.8	15.5 ± 2.5	15.0 ± 3.3	15.2 ± 2.4	+ 0.7 (0.1 – 1.4)	0.036
FM total (kg)	28.2 ± 9.5	31.6 ± 12.3	28.8 ± 9.8	31.4 ± 12.0	+ 0.8 (-0.5 – 2.0)	0.257
FM armer (kg)	3.2 ± 1.0	3.0 ± 1.1	3.0 ± 1.1	3.0 ± 1.1	- 0.2 (-0.6 – 0.2)	0.386
FM trunkus (kg)	15.2 ± 6.5	17.9 ± 7.5	16.1 ± 6.8	17.8 ± 7.4	+ 0.9 (0.1 – 1.7)	0.057
FM bein (kg)	8.7 ± 2.8	9.6 ± 4.6	8.6 ± 2.6	9.6 ± 4.3	0.0 (-0.6 – 0.6)	0.784

Verdier før og etter intervensjon er oppgitt i gjennomsnitt ± standardavvik. 1RM= én repetisjon maksimum, LBM= lean body mass, FM= fettmasse, KI= Konfidensintervall.

\* Analyser justert for baseline-verdier

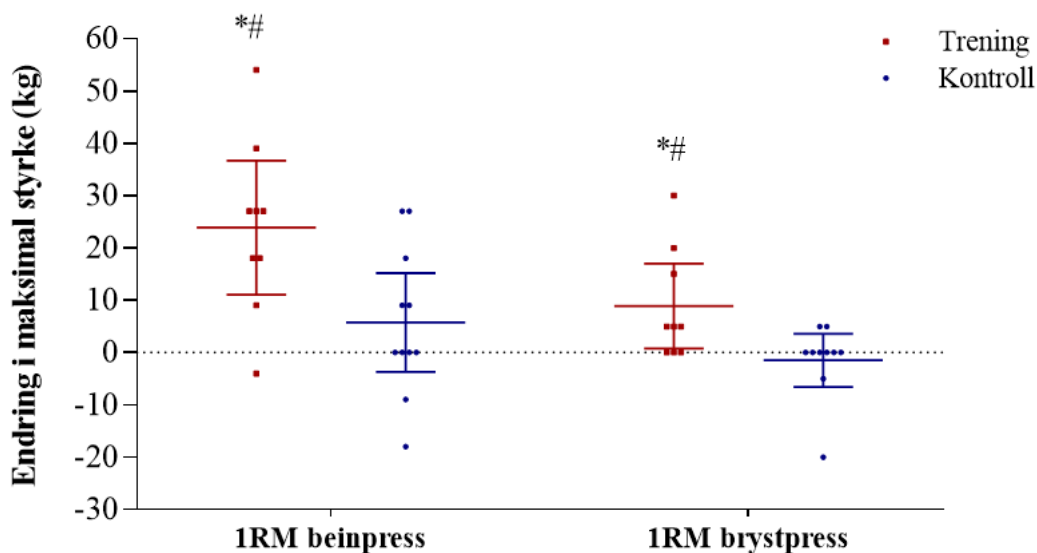
## 4.4 Effekt av trening på muskelstyrke

### 4.4.1 Utgangsverdier

Før intervensjonsstart var det ingen signifikant forskjell i maksimal eller funksjonell styrke mellom gruppene ( $p > 0.05$ ) (Tabell 6). Den relative styrken, den maksimale styrken i forhold til kroppsvekt, var også lik mellom gruppene. Samme konklusjon ble gitt ved samtlige sensitivitetsanalyser.

### 4.4.2 Endring etter intervensjonen på 1RM i beinpress og brystpress

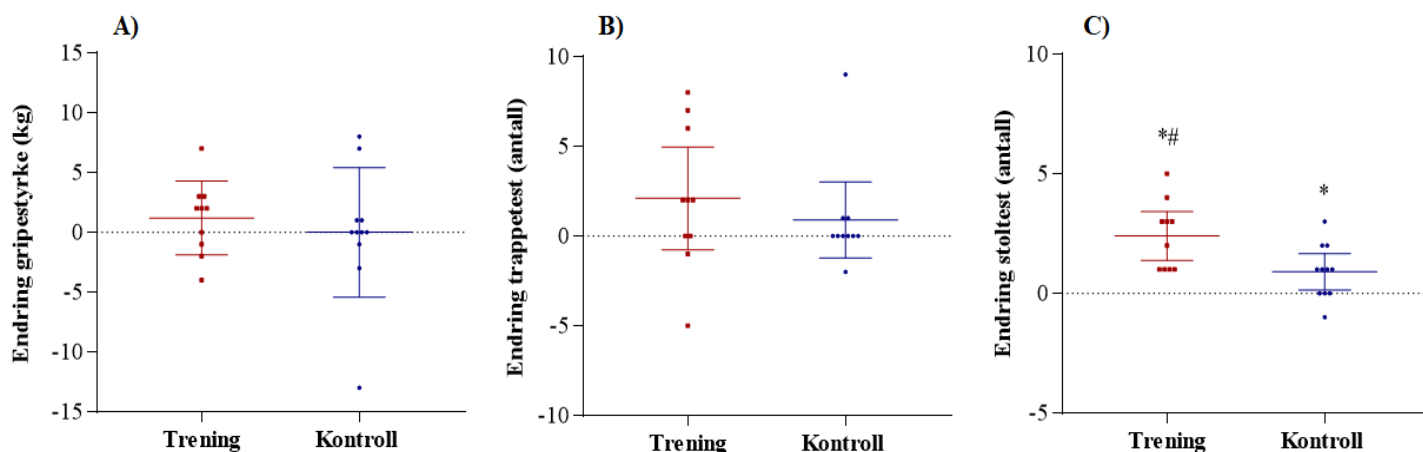
Treningsgruppen viste til signifikante forbedringer i både 1RM bein- ( $p = 0.007$ ) og brystpress ( $p = 0.044$ ), sammenlignet med kontrollgruppen (Figur 12, Tabell 6). Fra før til etter intervensjon opplevde treningsgruppen en økning tilsvarende 23.3% og 21.2% for henholdsvis 1RM beinpress ( $p = 0.001$ ) og brystpress ( $p = 0.035$ ). Kontrollgruppen opplevde ikke-signifikante endringer, med en økning tilsvarende 4.8% i 1RM beinpress ( $p = 0.208$ ) og en reduksjon tilsvarende 2.7% i 1RM brystpress ( $p = 0.520$ ). Samme konklusjon ble gitt ved sensitivitets-analysene. Ved per protokoll analyse ble derimot endringsforskjellen mellom gruppene på 1RM brystpress borderline signifikant ( $p = 0.073$ ).



**Figur 12** Sammenligning av endring i maksimal styrke (kg) mellom gruppene. Strekene representerer gjennomsnitt og 95% konfidensintervall. Punktene representerer individuell endring. \* = signifikant endring fra før til etter intervensjon innad i gruppene ( $p < 0.05$ ). # = signifikant endringsforskjell mellom gruppene (Trening versus Kontroll).

#### 4.4.3 Endring etter intervensjon på maksimal gripestyrke og funksjonell styrke.

Ingen endringsforskjeller ble observert mellom gruppene på gripestyrke (TG: 3.8% vs. KG: 0%,  $p=0.663$ ) (Figur 13A) eller trappetest (TG: 6.4% vs. KG: 2.8%,  $p=0.464$ ) (Figur 13B) (Tabell 6). Kun stoltest viste til en signifikant endringsforskjell mellom gruppene (TG: 20.5% vs. KG: 7.6%,  $p=0.019$ ) (Figur 13C, Tabell 6). Begge gruppene opplevde kun signifikante endringer fra før til etter intervensjon i stoltest (TG:  $p<0.001$ , KG:  $p=0.024$ ). Samme konklusjoner ble gitt ved samtlige sensitivitetsanalyser og per protokoll analyse.



**Figur 13** Sammenligning av endring i A) gripestyrke (kg), B) trappetest (antall) og C) stoltest (antall). Strekene representerer gjennomsnitt og 95% konfidensintervall. Punktene representerer individuell endring. \*= signifikant endring fra før til etter intervensjon innad i gruppene ( $p<0.05$ ). # = signifikant endringsforskjell mellom gruppene (Trening versus Kontroll).

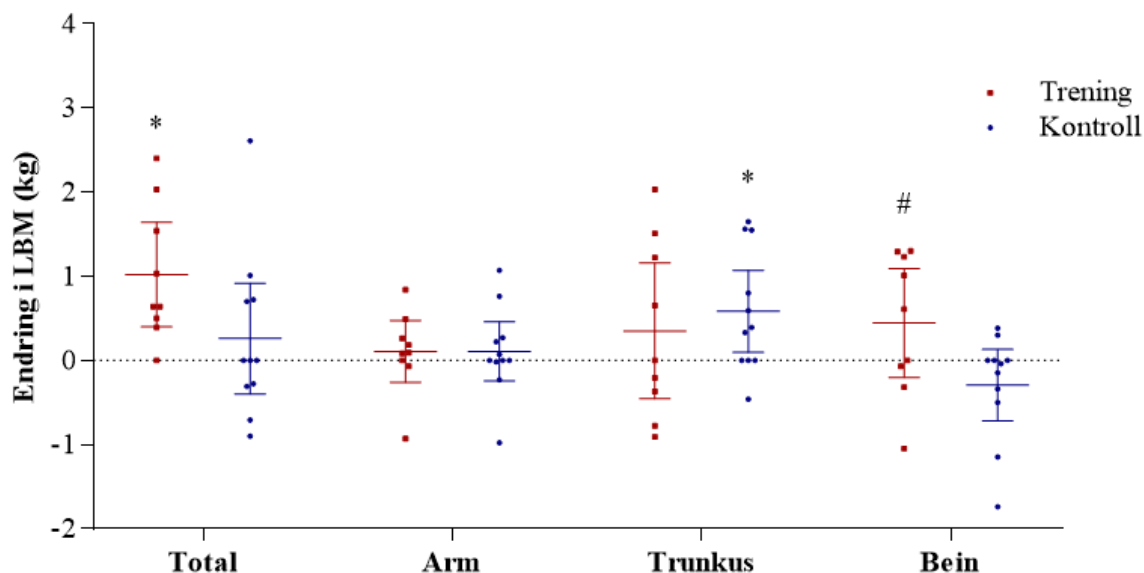
## 4.5 Effekt av trening på kroppssammensetning

### 4.5.1 Utgangsverdier

Før intervensjonsstart var det ingen signifikant forskjell mellom gruppen hverken for total LBM ( $p=0.627$ ) eller total FM ( $p=0.507$ ) (Tabell 6). Samme konklusjon ble gitt ved samtlige sensitivitetsanalyser og per protokoll analyse.

### 4.5.2 Endring i Lean body mass etter intervensjonen

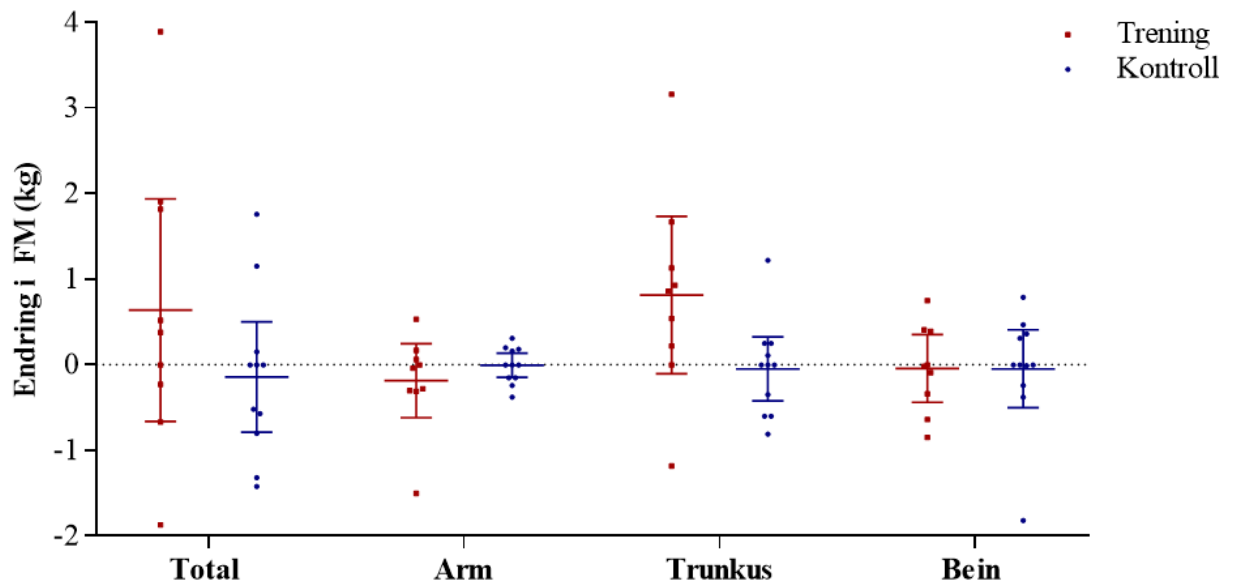
Det ble funnet en borderline endringsforskjell mellom gruppene på total LBM (TG: 2.3% vs. KG: 0.7%,  $p=0.071$ ) (Figur 14, Tabell 6). Signifikante endringsforskjeller mellom gruppene ble ikke funnet for LBM i armer ( $p=0.862$ ) eller LBM i trunkus ( $p=0.574$ ). Derimot ble det observert endringsforskjeller i LBM bein (TG: 2.7% vs. KG: -1.9%,  $p=0.036$ ). Innad i gruppene opplevde treningsgruppen kun betydelig endring på total LBM ( $p=0.005$ ), mens kontrollgruppen opplevde en signifikant endring på LBM i trunkus (2.7%,  $p=0.024$ ). Like konklusjoner ble gitt ved sensitivitets-analysene. Derimot ble endringsforskjellen mellom gruppene på total LBM ikke-signifikant ( $p=0.106$ ) ved per protokoll analyse.



**Figur 14** Sammenligning av endring i lean body mass total, armer, trunkus og bein (kg) mellom gruppene. Strekene representerer gjennomsnitt og 95% konfidensintervall. Punktene representerer individuell endring. \*= signifikant endring fra før til etter intervensjon innad i gruppene ( $p<0.05$ ). #= Signifikant endringsforskjell mellom gruppene (Trening versus Kontroll).

### 4.5.3 Endring i fettmasse etter intervensjonen

Det var ingen signifikante endringsforskjeller mellom gruppene for verken total FM ( $p=0.257$ ), FM i armer ( $p=0.386$ ), eller FM i bein ( $p=0.784$ ) (Figur 15, Tabell 6). FM i trunkus viste derimot til borderline endringsforskjell mellom gruppene (TG: 5.3% vs. KG: -0.6%,  $p=0.057$ ). Ingen betydelige endringer fra før til etter intervensjon ble observert innad i gruppene. Samme konklusjon ble gitt ved samtlige sensitivitetsanalyser og per protokoll analyse.



**Figur 15** Sammenligning av endring i fettmasse total, armer, trunkus og bein (kg) mellom gruppene. Strekene representerer gjennomsnitt og 95% konfidensintervall. Punktene representerer individuell endring.

## **5.0 Diskusjon**

### **5.1 Hovedfunn**

Foreliggende oppgave har undersøkt effekten av trening på muskelstyrke og kroppssammensetning hos LTx pasienter gjennom en RCT. Pasientene som gjennomførte 20 uker med høyintensiv utholdenhet- og styrketrening hadde en signifikant større økning i maksimal muskelstyrke, LBM bein og stoltest, sammenlignet med kontrollgruppen. Total LBM viste til borderline signifikante endringsforskjeller mellom gruppene, hvorav treningsgruppen opplevde en betydelig økning fra før til etter intervensjon. Ingen intervensjonseffekter ble observert for gripestyrke, trappetest eller FM.

### **5.2 Endring i muskelstyrke**

#### **5.2.1 Endring i 1RM i beinpress og brystpress**

Endringsforskjellen i 1RM-testene mellom gruppene bekrefter at det høyintensive treningsprogrammet hadde en positiv effekt på deltakernes maksimale styrke, som underbygger første forskningshypotese. Den observerte økningen er allikevel betraktelig mindre enn det man kan forvente blant relativt utrente friske, hvorav litteraturen tyder på at man kan forvente en økning i 1RM i de trente øvelsene på 1% per treningsøkt de første 8-12 ukene dersom styrketreningen gjennomføres to til tre ganger i uken med en treningsmotstand på over 60% av 1RM (Kraemer et al., 2002).

Det kan være ulike årsaker til at LTx pasientene opplevde en lavere framgang enn det som forventes av friske. Det er sannsynlig å tro at langvarig bruk av immunsuppresjon påvirker pasientenes respons på styrketrening, ettersom økende nivåer av blant annet glukokortikoider viser til negativ effekt på proteinmetabolismen og er assosiert med muskelatrofi og redusert muskelstyrke (Schakman et al., 2013). Det kan også spekuleres om hvorvidt samtidig høyintensiv utholdenhet- og styrketrening har hatt innvirkning på styrkeframgangen i foreliggende oppgave. Til tross for noe motstridende funn i litteraturen, kan det tyde på at utholdenhetstrening har en inhiberende effekt på styrkeutvikling (Hickson, Rosenkoetter & Brown., 1980; Kraemer et al., 1995).

Utrente og mosjonister kan imidlertid få samme effekt av å trene utholdenhet og styrke i samme treningsperiode, men ved gjennomføring av begge egenskapene på samme dag kan det se ut til at rekkefølgen spiller en avgjørende rolle. Blant annet er det vist at dersom man trener utholdenhet før styrke på samme dag, som var tilfellet i HILT-studien grunnet endring i maksimalt oksygenopptak som primært utfall, kan evnen til å utvikle maksimal kraft muligens reduseres og man kan oppleve mindre styrkeframgang enn om man trener styrke først (Bentley, Zhou & Davie., 1998; Leveritt, MacLaughlin & Abernethy., 2000). Ettersom det er fokus på styrkeutvikling i foreliggende oppgave kan det dermed spekuleres om det å trene styrke før utholdenhet hadde medført en større effekt på muskelstyrken. Det kan også spekuleres om hvorvidt høyintensiv trening, tre ganger i uken, har medført for høy treningsbelastning for LTx pasientene.

Tidligere studier som har undersøkt effekten av trening på muskelstyrke blant LTx pasienter er oppsummert i Tabell 2. Som tidligere nevnt, er det observert kun én studie som har undersøkt effekten av trening på muskelstyrke blant LTx pasienter med RCT som studiedesign (Langer et al., 2012). Denne studien rapporterte en betydelig økning i m.Quadriceps som følge av tre måneder med rehabilitering, til tross for at intervensjonen hovedsakelig bestod av utholdenhetstrening og ble gjennomført på lav til moderat intensitet. I studien til Langer og kollegaer (2012) ble imidlertid muskelstyrken testet isometrisk og verdiene presentert som prosent av predikert verdi (referanseverdier ikke oppgitt). Likeledes bestod utvalget av ny-transplanterte pasienter, som viste til en betraktelig reduksjon av muskelstyrke relatert til transplantasjonen. Det kan dermed tenkes at de ny-transplanterte pasientene hadde betydelig lavere utgangsverdier av muskelstyrke, sammenlignet med deltakerne i foreliggende masteroppgave hvorav gjennomsnittlig tid siden LTx var på omtrentlig to år. Det er videre kjent at personer med lav muskelstyrke har et bedre utgangspunkt for å oppnå en rask og stor styrkeøkning ved oppstart av trening, selv om treningsmotstanden er lavere enn det optimale (Raastad et al., 2010). Til tross for at studien til Langer og kollegaer (2012) støtter våre funn om at LTx pasienter kan oppleve en betydelig forbedring i muskelstyrke som følge av regelmessig trening, er ytterligere sammenligning av intervensjonseffekt derfor vanskelig grunnet ulike målemetoder og tid siden LTx.

Med bakgrunn i at tidligere treningsstudier hos denne pasientgruppen er av et begrenset antall, samt at det er blitt benyttet ulike målemetoder og studiedesign, er det fortsatt stor usikkerhet rundt hvilken treningsform, intensitet og belastning som anses som det mest hensiktsmessige. Likeså kan man ikke fastslå hvorvidt den høye intensiteten utført blant deltakerne i foreliggende masteroppgave var nødvendig for å oppnå observert effekt, eller om denne pasientgruppen responderer like godt eller bedre med et lavere treningsvolum. Sammenlignet med en studie som gjennomførte liknende intervensjon som HILT-studien, viste LTx pasientene imidlertid til en omtrentlig lik absolutt og prosentvis økning i 1RM beinpress som pasienter operert for lungekreft (Edvardsen et al., 2014). Derimot kan det se ut til at LTx pasientene opplevde en lavere styrkeøkning sammenlignet med hjertetransplanterte pasienter som utførte tre måneder med utholdenhet- og styrketrening på lav til moderat intensitet (Haykowsky, Taylor, Kim & Tymchak., 2009). Hvorvidt disse pasientgruppene er sammenlignbare er derimot usikkert grunnet ulike sykdomsforløp, kirurgiske inngrep samt medikamentbehandlinger.

Det er ikke funnet noen studier som har vurdert hvor store endringer som skal til i muskelstyrke for at det utgjør en betydning for LTx pasienter. I studien til Edvardsen og kollegaer (2014) av nyopererte lungekreftpasienter ble derimot den prosentvise endringen i 1RM beinpress på 21% ansett som klinisk betydningsfull. Med bakgrunn i at langvarig bruk av immundempende legemidler er assosiert med muskelatrofi, samt at redusert muskelstyrke, bioenergetikk og aktivitetsnivå er observert opptil flere år etter LTx, tenkes den observerte effekten i foreliggende masteroppgave også å være svært hensiktsmessig for denne pasientgruppen.



## 5.2.2 Endring i maksimal gripestyrke og funksjonell styrke

### Gripestyrke

Ingen signifikant endringsforskjell mellom gruppene ble observert ved gripestyrke. Dette var imidlertid noe forventet, ettersom pasientene ikke har trent mye gripestyrke under intervensjonen. Foreliggende funn støttes av én tidligere studie gjort blant LTx pasienter (Langer et al., 2012), samt av studier blant andre pasientgrupper (Edvarsen et al., 2014; Schneider, Hsieh, Sprod, Carter & Hayward., 2007; Spruit, Gosselink, Troosters, De Paepe & Decramer., 2002). I studien til Maury og kollegaer (2008) gikk gripestyrken imidlertid fra å være 63% av predikert verdi til 73% av predikert verdi etter tre måneder med rehabilitering. Dette utgjorde en statistisk signifikant økning fra både før LTx og like etter LTx. Man kan imidlertid ikke si hvorvidt denne framgangen skyldes rehabilitering eller naturlig tilfriskning, da studien manglet kontrollgruppe.

Sammenlignet med normative verdier for norske friske, viser deltakerne i intervensjonsgruppen til noe lavere gripestyrke enn hva som kan forventes blant friske i aldersgruppen 70 til 79 år (32.7kg) før intervensjon (Tveter, Dagfinrud, Moseng & Holm., 2014). Etter intervensjonen var derimot gripestyrken noe høyere enn hva som kan forventes, men fortsatt lavere enn det som kan forventes av aldersgruppen 60 til 69 år (37.4kg) (Tveter et al., 2014). Dette er merkelig ettersom redusert gripestyrke er assosiert med økt risiko for sykdom og mortalitet (Gale et al., 2006; Leong et al., 2015), og en økning i gripestyrke hadde vært hensiktsmessig.

### Trappetest

Ingen betydelige intervensjonseffekter ble observert ved trappetest. Dette var noe uforventet, ettersom styrketrening og medfølgende økt muskelstyrke i bein synes å ha en gunstig effekt på ulike former for trappegang blant friske og andre pasientgrupper (Beyer et al., 2007; Edvarsen et al., 2014; Kongsgaard et al., 2004). Blant de nevnte studiene er det observert forbedringer i trappegang på 17-21%. Det er imidlertid verdt å nevne at studiene har benyttet ulike former for trappetest. Ved 15 sekunders trappetest kan det spekuleres om hvorvidt reaksjon, hurtighet og eksplosivitet også er av betydning for gjennomførelsen. Dersom dette er tilfellet kan det videre tenkes at treningsintervensjonen ikke har vært spesifikk nok til å medføre betydelig overføringsverdi til trappegang.

En signifikant intervensjonseffekt ved 15 sekunders trappetest ble imidlertid observert i studien blant de nyopererte lungekreftpasientene (Edvardsen et al., 2015), til tross for relativ lik intervensjon, like utgangsverdier samt lik prosentvis framgang i beinstyrke som foreliggende oppgave. Det kan dermed spekuleres om hvorvidt andre faktorer enn beinstyrke, samt om utførelse av testen kan være forklarende årsaker til manglende funn i foreliggende oppgave. Det ble blant annet gitt kun et forsøk, og disponering av tid samt frykt for å falle kan ha påvirket hvorvidt testen ble utført med maksimal innsats.

### **Stoltest**

Endringsforskjellen mellom gruppene i stoltesten tyder på at styrketrening i apparater og medfølgende økt beinstyrke kan ha god overføringsverdi til mer funksjonelle bevegelser, som underbygger første forskningshypotese. At det ble observert en intervensjonseffekt på stoltest var som forventet, ettersom muskelstyrke i underekstremitetene, som ble trent under intervensjonen, synes å være av betydning for evnen til å reise seg opp fra stol (Jones, Rikli & Beam, 1999; Tveter et al., 2014).

Det er ikke observert tidligere studier som har benyttet 30 sekunders stoltest blant LTx pasienter. Våre resultater som antyder at høyintensiv trening har positiv effekt på antall oppreisninger fra stol er imidlertid i samsvar med tidligere treningsstudier som har rapportert en økning på 13-25% hos andre pasientgrupper og friske eldre (Beyer et al., 2007; Edvardsen et al., 2014; Nilsen et al., 2015). En signifikant økning i stoltesten ble imidlertid også observert innad i kontrollgruppen i foreliggende oppgave, til tross for en samtidig reduksjon i 1RM beinpress. Dette var derimot den eneste fysiske øvelsen hvor kontrollgruppen opplevde en betydelig økning, og det kan dermed tenkes at effekten er relatert til tilvenning til testen.

Det kan imidlertid se ut til at evnen til å reise seg opp og ned fra stol er noe redusert blant LTx pasientene i forhold til normative verdier blant norske friske (Tveter et al., 2014). Våre funn tyder på at LTx pasientene i intervensjonsgruppen oppnår færre oppreisninger fra stol enn hva som kan forventes for aldersgruppen 80 til 90 år (15.5 oppreisninger) både før og etter intervensjon.

Bedret evne til å reise seg opp fra stol anses imidlertid som svært hensiktsmessig ettersom det er en sentral bevegelse i hverdagen. En økning på to oppreisninger i løpet av 30 sekunders stoltest er tidligere blitt rapportert til å utgjøre en betydelig endring i subjektiv opplevelse av fysisk funksjon, blant eldre (66 år) med hofteartrose (Wright, Cook, Baxter, Dockerty & Abbott., 2011). Med tanke på at utvalget i denne studien hadde relativt like utgangsverdier som LTx pasientene i foreliggende oppgave, kan man anta at økningen på to repetisjoner også er av klinisk relevans hos LTx pasientene, forutsatt at testen ikke er beheftet med målefeil.

### **5.3 Endring i kroppssammensetning**

#### **5.3.1 Endring i lean body mass**

Det var noe overraskende at det kun ble observert en tendens til intervensjonseffekt på total LBM, hvorav treningsgruppen økte 0.7 kg mer enn kontrollgruppen. Med utgangspunkt i intervensjonsvarigheten på 20 uker og et gjennomsnittlig oppmøte på 48 treningsøkter tilsvarer dette en gjennomsnittlig økning på omtrentlig 35 gram per uke, eller 15 gram per treningsøkt. Denne framgangen er betraktelig lavere enn det man kan forvente av utrente friske som begynner med styrketrening, hvor det forventes en økning tilsvarende 200 gram per uke eller omtrentlig 60 gram per treningsøkt (Fleck & Kraemer., 2014).

Det kan tenkes at langvarig bruk av immunsuppressive legemidler begrenser LTx pasientene til å øke LBM i lik grad som friske ved styrketrening. Som tidligere nevnt, viser blant annet glukokortikoider, som Prednisolon, til å ha en negativ effekt på skjelettmuskulaturen (Schakman et al., 2013). Økende nivåer av sirkulerende glukokortikoider er assosiert med muskelatrofi, da glukokortikoider medfører økt proteinnedbrytning og nedsatt proteinsyntese. Glukortikoid-indusert muskelatrofi karakteriseres av redusert tverrsnittsareal i fibre, samt redusert innhold av protein i myofibriller. De katabolske effektene av disse medikamentene skyldes i hovedsak aktivering av UPS gjennom stimulering av FOXO, Atrogin-1 og MURF-1. Når det gjelder medikamentenes hemmede effekt på muskelproteinsyntesen, synes imidlertid inhibering av mTOR, som er viktig for at IGF-1 kan stimulere til hypertrofi, å stå sentralt (Schakman et al., 2013).

Videre kan det spekuleres om samtidig utholdenhetstrening har hatt påvirkning, samt i hvilken grad intervensjonens gjennomføring har vært maksimal og optimal for hypertrofi. Det kan tenkes at endring i total LBM innbefatter mange muskelgrupper som ikke er særlig berørt av treningsprogrammet som ble gjennomført. Den relative økningen i LBM vil dermed tenkes å bli mindre enn den reelle økningen i de muskelgruppene som er trent. Ettersom det ble funnet små endringer i LBM i foreliggende oppgave, hadde det vært interessant å samtidig undersøkt endringer i muskelfibertypesammensetning. Muskelbiopsi ble imidlertid ikke gjennomført i HILT-studien grunnet økt infeksjonsfare hos en ellers sårbar pasientgruppe.

Ingen har undersøkt effekten av en treningsintervensjon på kroppssammensetning med RCT som studiedesign hos denne LTx pasienter tidligere. I en studie med eksperimentell design, uten kontrollgruppe som ikke gjennomførte rehabilitering, ble det imidlertid ikke observert endring i fettfrimasse, målt med BIA (Vivodztev et al., 2011). Studien fant derimot trender på endring av prosentvis andel av type I fibre, samt økt diameter på type II fibre hos LTx pasientene. Det er naturlig at økingen i muskelmasse relativt sett er mindre enn økningen i tverrsnittene som måles, da masse er avhengig av hele muskelen, mens man først og fremst ser tverrsnittøkningen i de midtre delene av en muskel ved biopsi (Raastad et al., 2010).

Blant hjertetransplanterte pasienter tyder imidlertid litteraturen på at styrketrening kan være en gunstig strategi for å motvirke eller redusere de katabolske effektene i skjelettmuskulaturen som følge av glukokortikoider (Braith & Edwards., 2000). En intervensjonseffekt på 6.2 kg, hvorav trening økte 2.2 kg og kontroll reduserte fettfrimasse med 4 kg, er tidligere rapportert som følge av seks måneder med styrketrening hos denne pasientgruppen (Braith, Welsch, Mills, Keller & Pollock., 1998). Likeså er det observert en økning av total LBM på 1.5 kg hos hjertetransplanterte pasienter som trente utholdenhet- og styrketrening i en periode på tre måneder (Haykowsky et al., 2009). Også blant nyopererte kreftpasienter som utførte 20 uker med høyintensiv utholdenhet- og styrketrening er det observert en betydelig økning av total LBM på henholdsvis 1.4 kg (Edvardsen et al., 2014). De nevnte studiene viste til signifikante endringsforskjeller mellom trening- og kontrollgruppen. I foreliggende oppgave var derimot endringene mellom gruppene kun borderline signifikant, noe som trolig kan tenkes å skyldes et lavt antall deltakere med fullstendige DXA- målinger.

Med bakgrunn i at sarkopeni blir foreslått som en risikofaktor for mortalitet hos LTx pasienter, samt at redusert muskelmasse i forhold til friske kontroller er observert opptil flere år etter transplantasjon, anses selv en liten økning av total LBM som hensiktsmessig blant denne pasientgruppen. Ved analyse av separate kroppsdelene ble det kun observert en signifikant endringsforskjell mellom gruppene i LBM bein, hvorav treningsgruppen økte 0.7 kg mer enn kontrollgruppen. Med bakgrunn i at aldersrelatert tap av muskelmasse ser ut til å være størst i underekstremitetene, samt at underekstremitetene anses som svært viktig for daglig fysisk funksjon, anses økt muskelmasse i denne regionen som svært gunstig. At begge gruppene opplevde lik endring i LBM arm, og at kontrollgruppen økte 0.2 kg mer i LBM trunkus enn treningsgruppen var imidlertid noe overraskende ettersom treningsgruppen økte betraktelig mer i muskelstyrke. Det er imidlertid ikke uvanlig at man ser en større økning i muskelstyrke enn det som kan forklares ved økning i muskelmasse når utrente begynner med styrketrening, grunnet tilpasninger i nervesystemet (Ahtiainen, Pakarinen, Kraemer & Hakkinen, 2003).

### **5.3.2 Endring i fettmasse**

Ingen intervensjonseffekter ble observert for FM. At fem måneder med høyintensiv trening ikke medførte positive effekter på FM var noe overraskende, da man teoretisk sett forventer en reduksjon av FM på 1 kg som følge av én måneds styrketrening hos friske (Hunter et al., 2000). Dette forutsetter imidlertid at energiinntaket er konstant.

Langvarig bruk av immunsuppresjon kan tenkes å være en forklarende faktor til manglende effekt på FM blant LTx pasientene, da disse medisinene også er blitt foreslått til å inducere redusert fettoksidasjon (Schakman et al., 2013). Videre kan det spekuleres om hvorvidt en liten økning i total LBM har spilt en rolle, eller om endret kosthold kan være forklarende faktor til manglende effekt på FM i foreliggende oppgave. Det er velkjent at redusert kroppsvekt og FM forutsetter at energiforbruket per døgn øker i forhold til energiinntaket. De to viktigste komponentene for energiforbruket per døgn er basalforbruket og energiforbruk i forbindelse med fysisk aktivitet. Likeså er muskelmassen en betydelig komponent for basalforbruket, hvorav en økning i muskelmasse medfører et økt hvilestoffskifte (Hunter, Wetzstein, Fields, Brown & Bamman., 2000; Lemmer et al., 2001).

Én kg muskel i hvile krever riktignok lite energi per døgn, og man må i utgangspunktet øke muskelmassen med flere kg for at hvilestoffskiftet skal øke nevneverdig. En økning av fettfrimasse på to kg er tidligere vist å kunne øke basalforbruket med 90 kilokalorier per døgn (Hunter et al., 2000). Dette medfører en økt fettforbrenning på 15 gram per dag i hvile, ettersom kroppen bruker seks til syv kilokalorier på å forbrenne ett gram fett. Dette kan imidlertid gi et betydelig utslag i løpet av et år (omtrent 5.5 kg), og viser betydningen av selv moderat økning av basalforbruket etter en treningsperiode.

En betydelig reduksjon av total FM som følge av seks måneder med styrketrening er imidlertid rapportert blant hjertetransplanterte pasienter, til tross for samtidig immunsuppressiv behandling og en økning av fettfrimasse på 2 kg hos treningsgruppen (Braith et al., 1998). Blant andre pasientgrupper viser litteraturen til noe varierende funn. Enkelte studier viser til en redusert FM og en samtidig økt LBM (Schmitz, Ahmed, Hannan & Yee., 2005; Treuth et al., 1994), mens andre studier ikke opplever betydelige endringer i FM (Nilsen et al., 2015; Peddle-McIntyre, Bell, Fenton, McCargar & Courneya., 2012).

Med tanke på at LTx pasientene ved baseline viste til en høyere KMI og prosentvis fettmasse enn hva som blir anbefalt (Thompson et al., 2010), ville en reduksjon som følge av intervensjonen blitt ansett som svært gunstig. Hvordan FM er fordelt på de ulike stedene på kroppen er imidlertid av stor betydning i forhold til risiko for utvikling av sykdom, hvorav fett rundt midjen og mellom innvollene viser til en mer negativ effekt. At FM i trunkus økte omtrentlig én kg mer i treningsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen var noe overraskende, og det kan spekuleres om treningsintervensjonen har medført endret appetitt. Hvorvidt denne økningen av FM er plassert rundt magen eller mellom innvollene (visceralt fett) er imidlertid ikke undersøkt. Ingen betydelige endringer ble observert i bein eller armer.

## **5.4 Metodiske styrker og begrensninger**

### **5.4.1 Studiedesign og utvalg**

RCT som studiedesign anses som en styrke, da det gir mulighet for å trekke slutninger om en direkte årsakssammenheng mellom observert effekt og vår intervensjon (Laake, Olsen & Benestad., 2015). Rekrutteringsprosedyren som ble benyttet i HILT- studien bidro til at et stort antall LTx pasienter ble vurdert til deltakelse. Sammen med få eksklusjonskriterier har dette trolig styrket den eksterne validiteten. Foreliggende oppgave baserer seg imidlertid på et lite utvalg, med få deltakere i hver gruppe. Dette betraktes som en svakhet, ettersom små forsøk er beheftet med lav teststyrke (Laake et al., 2015). Det er ikke blitt gjennomført styrkeberegning i foreliggende oppgave, og det er usikkert hvorvidt resultatene kan generaliseres til populasjonen. Studien er derimot hypotesegenerende, og flere samt større studier er dermed nødvendig for å kunne si noe sikkert om funnene.

### **5.4.2 Håndtering av frafall**

I følge National Institutes of Health (2014) var det prosentvise frafallet i foreliggende studie akseptabelt for å sikre høy intern validitet. For å fremstille effekten av treningsintervensjonen under virkelige forhold, ble det benyttet ITT-analyse, hvorav baselineverdiene ble benyttet ved manglende målinger på post-test. Ulempen med denne typen analyse er imidlertid at evnen til å avdekke effekt blir svekket (Gupta., 2011). ITT-analyser øker dermed risikoen for type I-feil, men reduserer risikoen for type II-feil. Hverken sensitivitetsanalysene eller per protokollanalysen avvek betydelig fra ITT-analysen. Det kan dermed tyde på at manglende målinger ikke begrenset muligheten for å oppdage forskjell mellom gruppene i stor grad.

### **5.4.3 Målemetodikk**

Samtlige tester som ble benyttet i foreliggende oppgave anses som anerkjente målemetoder, og viser til god validitet og reliabilitet blant andre populasjoner (Andreoli et al., 2009; Jones, Rikli & Beam et al., 1999; Kramer & Ratamess, 2004; Roberts et al., 2011; Tveter et al., 2014). Mangel på vurdering av testenes validitet og reliabilitet blant LTx pasienter i forkant av foreliggende studie anses derimot som en svakhet.

Ideelt sett burde eksterne personer uten kjennskap til deltakerne også utføre samtlige tester, med samme testpersonell fra pre til posttest. Dette ble derimot problematisk å gjennomføre i praksis, og lot seg kun gjøre ved DXA-målingene. Til tross for opplæring og klare retningslinjer, kan det derfor ikke utelukkes at subjektive antagelser samt ulik teknikk og evne til motivering mellom testpersoner kan ha vært av betydning for resultatene.

Mangel på tilvenningsøkter av 1RM-øvelsene må også tas med i vurderingen av resultatene, da studier som har vurdert reliabilitet ved 1RM-tester enes om at testene i stor grad kan preges av læringseffekt (Levinger et al., 2009; Phillips, Batterham, Valenzuela & Burkett., 2004). Det kan også stilles spørsmål om hvorvidt deltakerne oppnådde 1RM, grunnet utfordringer med å legge på eksterne vekter utover de vektmagasinene som var gitt i apparatene. Dette kan tenkes å ha medført noe underestimert muskelstyrke. Ikke-fastende målinger av kroppssammensetning anses også som en svakhet i foreliggende studie. Tarminnhold og væskebalanse er tidligere vist å kunne påvirke målingene ved DXA (Pietrobelli, Wang, Formica, & Heymsfield, 1998), og den best ansette praksisen er dermed å måle kroppssammensetning tidlig på morgenen mens deltaker er avstått fra både væske, næring og trening i minst 10 timer. Dette ble imidlertid vanskelig å praktisere grunnet lang reisevei til deltakerne og andre praktiske utfordringer. Det ble imidlertid forsøkt å utføre målingene på formiddagen, samt på samme tidspunkt fra pre- til posttest.

### **Gjennomførelse av intervensjon**

Intervensjonsvarigheten anses som en styrke i foreliggende studie. Med bakgrunn i litteraturen virker styrkedelens oppbygning å være hensiktsmessig for å stimulere til både økt muskelstyrke og økt muskelvekst (Raastad et al., 2010). Noen skjevheter kan imidlertid ha oppstått innad i intervensjonsgruppen, ettersom deltakerne ble fulgt opp av ulike trenere som kan ha motivert og påvirket treningen forskjellig. Denne skjevheten ble imidlertid forsøkt redusert ved klare retningslinjer og jevnlig oppfølging. Samtlige trenere i prosjektet måtte i tillegg ha relevant utdanning. Avvik fra protokollen og en skjevhet mellom deltakerne har derimot oppstått tilknyttet gjennomførbarhet og varighet på intervensjonen, som totalt skulle bestå av 60 økter i løpet av 20 uker. Kun fravær ved helligdager medførte utvidelse av intervensjonsperioden.



Deltakere som opplevde sykdom, skader eller andre grunner til fravær, fikk dermed mer restitusjon og en lavere total treningsbelastning per tidsenhet sammenlignet med både planlagt program og deltakere som fulgte det opprinnelige programmet. Blant annet varierte det totale antall gjennomførte treningsøkter fra 18 til 59. Likeså har gjennomførbarheten av alle styrkeøvelsene variert noe innad i treningsgruppen grunnet skader eller mangel på utstyr. Dette kan ha gitt utslag på resultatene, og anses som en ulempe i studien.

## **5.5 Videre forskning**

Nåværende vitenskapelig kunnskap om effekt av trening på muskelstyrke, kroppssammensetning og fysisk funksjon blant LTx pasienter er svært begrenset, og flere RCT-studier med høy metodisk kvalitet er nødvendig. Forliggende oppgave er imidlertid noe banebrytende, ettersom det er den første RCT-studien som har undersøkt effekten av høyintensiv trening, samt inkludert progressiv styrketrening blant denne pasientgruppen. Det er derimot ikke observert studier som har undersøkt effekt av kun styrketrening blant denne pasientgruppen, og det er usikkert hvorvidt de observerte effektene i foreliggende oppgave skyldes styrketrening alene, eller en kombinasjon av både styrke- og utholdenhetstrening. Likeså er det vanskelig å fastslå hvorvidt høy intensitet var nødvendig for observert effekt, eller om pasientene responderer like godt eller bedre ved lavere intensiteter. Flere studier av høy kvalitet som undersøker effekter av ulike former for trening med ulik intensitet er derfor nødvendig for å kunne si noe sikkert om funnene. Framtidige studier bør i tillegg benytte RCT som studiedesign i større grad, samt bruke like standardiserte målemetoder og inkludere flere forsøkspersoner.

## **6.0 Konklusjon**

Våre funn antyder at lungetransplanterte pasienter kan oppleve positive effekter på maksimal muskelstyrke, muskelmasse og til dels fysisk funksjon som følge av fem måneder med samtidig utholdenhet- og styrketrening. Derimot kan det se ut til at framgangen er lavere enn det man kan forvente blant friske. Det er imidlertid fortsatt usikkert om høyintensiv utholdenhet- og styrketrening er det mest foretrekkende treningsregimet. Foreliggende studie er imidlertid hypotesegenerende, og flere samt større studier av høy kvalitet er nødvendig for å kunne si noe sikkert om funnene.

## Litteraturliste

- Ahtiainen, J. P., Pakarinen, A., Kraemer, W. J., & Häkkinen, K. (2003). Acute hormonal and neuromuscular responses and recovery to forced vs. maximum repetitions multiple resistance exercises. *International journal of sports medicine*, 24(06), 410-418.
- Andreoli, A., Scalzo, G., Masala, S., Tarantino, U., & Guglielmi, G. (2009). Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *La radiologia medica*, 114(2), 286-300.
- Artero, E. G., Lee, D. C., Lavie, C. J., España-Romero, V., Sui, X., Church, T. S., & Blair, S. N. (2012). Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 32(6), 351.
- Bakkan, P. A. (2018). *Aktivitetstall 1.januar- 31.desember 2017, Organdonasjon og transplantasjon*. Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.
- Bales, C. W., & Ritchie, C. S. (2002). Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annual review of nutrition*, 22(1), 309-323.
- Bentley, D. J., Zhou, S., & Davie, A. J. (1998). The effect of endurance exercise on muscle force generating capacity of the lower limbs. *Journal of science and medicine in sport*, 1(3), 179-188.
- Beyer, N., Simonsen, L., Bülow, J., Lorenzen, T., Jensen, D. V., Larsen, L., ... & Kjær, M. (2007). Old women with a recent fall history show improved muscle strength and function sustained for six months after finishing training. *Aging Clin Exp Res*, 19(4), 300-309.
- Boutron, I., Moher, D., Altman, D. G., Schulz, K. F., & Ravaud, P. (2008). Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 148(4), 295-309.
- Braith, R. W., & Edwards, D. G. (2000). Exercise following heart transplantation. *Sports Medicine*, 30(3), 171-192.

- Braith, R. W., Welsch, M. A., Mills Jr, R. M., Keller, J. W., & Pollock, M. L. (1998). Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Medicine and science in sports and exercise*, 30(4), 483-489.
- Brooks, N. E., & Myburgh, K. H. (2014). Skeletal muscle wasting with disuse atrophy is multi-dimensional: the response and interaction of myonuclei, satellite cells and signaling pathways. *Frontiers in physiology*, 5.
- Brown, C. J., Redden, D. T., Flood, K. L., & Allman, R. M. (2009). The underrecognized epidemic of low mobility during hospitalization of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(9), 1660-1665.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*, 100(2), 126.
- Chambers, D. C., Yusef, R. D., Cherikh, W. S., Goldfarb, S. B., Kucheryavaya, A. Y., Khusch, K., ... & Stehlik, J. (2017). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(10), 1047-1059.
- Christie, J.D., Edwards, L.B., Aurora, P., Dobbels, F., Kirk, R., Rahmel, A.O., Stehlik, J., Taylor, D.O., Kucheryavaya, A.Y., Hertz, M.I. (2009). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report – 2009. *J. Heart Lung Transplant.* 28, 1031–1049
- Dahl, H.A. (2008). Mest om muskel. Essensiell muskelbiologi. Oslo: Cappelen Damm AS
- Dahl, H.A. (2016). Treningens biologiske grunnlag. Oslo: Cappelen Damm AS
- De Godoy, I., Donahoe, M., Calhoun, W. J., Mancino, J., & Rogers, R. M. (1996). Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153(2), 633-637.

- Didsbury, M., McGee, R. G., Tong, A., Craig, J. C., Chapman, J. R., Chadban, S., & Wong, G. (2013). Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, 95(5), 679-687.
- Edvardsen, E., Skjønsberg, O. H., Holme, I., Nordsetten, L., Borchsenius, F., & Anderssen, S. A. (2014). High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax*, 70(3), 244-250.
- Estenne, M., Maurer, J. R., Boehler, A., Egan, J. J., Frost, A., Hertz, M., ... & Yousem, S. (2002). Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *The Journal of heart and lung transplantation*, 21(3), 297-310.
- Evans, A. B., Al-Himyary, A. J., Hrovat, M. I., Pappagianopoulos, P., Wain, J. C., Ginns, L. C., & Systrom, D. M. (1997). Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155(2), 615-621.
- Evans, W. J. (2010). Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity-. *The American journal of clinical nutrition*, 91(4), 1123S-1127S.
- Fleck, S. J., & Kraemer, W. (2014). *Designing Resistance Training Programs*, 4E. Human Kinetics.
- Folkehelseinstituttet. (2016). Dødsårsaksregisteret- statistikkbank. Hentet fra; <http://statistikkbank.fhi.no/dar/>
- Fry, A. C. (2004). The role of resistance exercise intensity on muscle fibre adaptations. *Sports medicine*, 34(10), 663-679.
- Gale, C. R., Martyn, C. N., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2006). Grip strength, body composition, and mortality. *International journal of epidemiology*, 36(1), 228-235.
- Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., & Sakamoto, Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index-. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 694-701.

- Geiran, O., Lindberg, H., Bjørtuft, Ø., Johansen, B., Simonsen, S., Hysing, E., ... & Leivestad, T. (1992). Single Lung Transplantation: Surgical Experiences with the First Seven Patients. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 26(3), 163-168.
- Gjæver, P. (2011). *Lungesykdommer*. Oslo: Universitetsforlaget. Kap: Lungetransplantasjon. S. 227-229.
- Gulati, M., Pandey, D. K., Arnsdorf, M. F., Lauderdale, D. S., Thisted, R. A., Wicklund, R. H., ... & Black, H. R. (2003). Exercise capacity and the risk of death in women. *Circulation*, 108(13), 1554-1559.
- Gupta, S. K. (2011). Intention-to-treat concept: a review. *Perspectives in clinical research*, 2(3), 109.
- Hallèn, J., & Ronglan, L. T. (2011). *Treningslære for idrettene*. Oslo: Akilles
- Hansson, L., & Riise, G.C (2011). Lungtransplantation. Red: Sandström, T., & Eklund, A. *Lungmedicin*. Lund: Studentlitteratur
- Hardy, J. D., Webb, W. R., Dalton, M. L., & Walker, G. R. (1963). Lung homotransplantation in man: report of the initial case. *Jama*, 186(12), 1065-1074.
- Haykowsky, M., Taylor, D., Kim, D., & Tymchak, W. (2009). Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 9(4), 734.
- Helsedirektoratet. (2014). *Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet*. Oslo: Helsedirektoratet
- Heymsfield, S.B., Lohman, T.G., Wang, Z., & Going, S.B., editors. (2005). *Human body composition*. Second edition. Human Kinetics

- Heyward, V.H., & Wagner D.R. (2004). *Applied Body Composition Assessment. Second edition.* Human Kinetics.
- Hickson, R. C., Rosenkoetter, M. A., & Brown, M. M. (1980). Strength training effects on aerobic power and short-term endurance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 12(5), 336-339.
- Hoel, T., Fiane, A., Gude, E & Holm, A. (2016). Hjerne- og lungetransplantasjoner i Norge. *Kirurggen*. 1, 18-24.
- Holm, A.M & Fiane, A. (2015). Fordeling av lunger til organtransplantasjon: Hvem skal få? *Indremedisineren*. 2, 14-17.
- Hook, J. L., & Lederer, D. J. (2012). Selecting lung transplant candidates: where do current guidelines fall short?. *Expert review of respiratory medicine*, 6(1), 51-61.
- Hubal, M. J., Gordish-Dressman, H., Thompson, P. D., Price, T. B., Hoffman, E. P., Angelopoulos, T. J.,...& Clarkson, P. M. (2005). Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc*, ss. 96472
- Hume P & Marfell-Jones M. (2008). The importance of accurate site location for skinfold measurement. *Journal of sports sciences*. 26(12): 1333-40
- Hunter, G. R., Wetzstein, C. J., Fields, D. A., Brown, A., & Bamman, M. M. (2000). Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical activity in older adults. *Journal of Applied Physiology*, 89(3), 977-984.
- Hussaini, S. H., Oldroyd, B., Stewart, S. P., Soo, S., Roman, F., Smith, M. A., ... & Losowsky, M. S. (1998). Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver International*, 18(3), 173-179.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z., & Ross, R. (2000). Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *Journal of applied physiology*, 89(1), 81-88.

- Jansson, E., Stensvold, D., & Wisløff, U. (2008). Helseaspekter ved styrketrening.. Bahr(red), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling.* (ss. 142-153). Oslo: Helsedirektoratet.
- Jones, C. J., Rikli, R. E., & Beam, W. C. (1999). A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Research quarterly for exercise and sport*, 70(2), 113-119.
- Kalyani, R. R., Corriere, M., & Ferrucci, L. (2014). Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2(10), 819-829.
- Kanasky, W. F., Anton, S. D., Rodrigue, J. R., Perri, M. G., Szwed, T., & Baz, M. A. (2002). Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *CHEST Journal*, 121(2), 401-406.
- Katzmarzyk, P. T., Reeder, B. A., Elliott, S., Joffres, M. R., Pahwa, P., Raine, K. D., ... & Paradis, G. (2012). Body mass index and risk of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante'e Publique*, 147-151.
- Kelley, G. (1996). Mechanical overload and skeletal muscle fiber hyperplasia: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*, 81(4), 1584-1588.
- Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Tran, Z. V. (2001). Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials.
- Knuttgen, H. G., & Kraemer, W. J. (1987). Terminology and measurement in exercise performance. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 1(1), 1-10
- Kongsgaard, M., Backer, V., Jørgensen, K., Kjær, M., & Beyer, N. (2004). Heavy resistance training increases muscle size, strength and physical function in elderly male COPD-patients—a pilot study. *Respiratory medicine*, 98(10), 1000-1007.



- Kraemer, W. J., Adams, K., Cafarelli, E., Dudley, G. A., Dooly, C., Feigenbaum, M. S., ... & Newton, R. U. (2002). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 34(2), 364-380.
- Kraemer, W. J., Patton, J. F., Gordon, S. E., Harman, E. A., Deschenes, M. R., Reynolds, K. A. T. Y., ... & Dziados, J. E. (1995). Compatibility of high-intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations. *Journal of applied physiology*, 78(3), 976-989.
- Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A. (2004). Fundamentals of resistance training : progression and exercise prescriptions. *Med Sci Sport Exerc*, 36 (4), ss. 674-8.
- Kyle, U. G., Nicod, L., Raguso, C., Hans, D., & Pichard, C. (2003). Prevalence of low fat-free mass index and high and very high body fat mass index following lung transplantation. *Acta Diabetologica*, 40, S258.
- Laake, P., Olsen, B.R., & Benestad, H.B. (2015). *Forskning i medisin og biofag (2utg)*. Oslo: Gyldendal
- Lands, L. C., Smountas, A. A., Mesiano, G., Brosseau, L., Shennib, H., Charbonneau, M., & Gauthier, R. (1999). Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*, 18(2), 113-120.
- Langer, D., Gosselink, R., Pitta, F., Burtin, C., Verleden, G., Dupont, L., ... & Troosters, T. (2009). Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 28(6), 572-578.
- Langer, D., Burtin, C., Schepers, L., Ivanova, A., Verleden, G., Decramer, M., ... & Gosselink, R. (2012). Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation*, 12(6), 1584-1592.
- Lanyon, L. (2008). Strain-related control of bone (re) modeling: objectives, mechanisms and failures. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 8(4), 298-300.

- Lederer, D. J., Wilt, J.S., D'ovidio, F., Bacchetta, M. D., Shah, L., Ravichandran, S., ... & Arcasoy, S. M. (2009). Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(9), 887-895.
- Lederer, D. J., Kawut, S. M., Wickersham, N., Winterbottom, C., Bhorade, S., Palmer, S. M., ... & Lama, V. N. (2011). Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(9), 1055-1061.
- Lemmer, J. T., Ivey, F. M., Ryan, A. S., Martel, G. F., Hurlbut, D. E., Metter, J. E., ... & Hurley, B. F. (2001). Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(4), 532-541.
- Leong, D. P., Teo, K. K., Rangarajan, S., Lopez-Jaramillo, P., Avezum Jr, A., Orlandini, A., ... & Rahman, O. (2015). Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*, 386(9990), 266-273.
- Leveritt, M., MacLaughlin, H., & Abernethy, P. J. (2000). Changes in leg strength 8 and 32 h after endurance exercise. *Journal of sports sciences*, 18(11), 865-871.
- Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G., Toia, D., & Selig, S. (2009). The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *Journal of science and medicine in sport*, 12(2), 310-316.
- Lexell, J., Henriksson-Larsén, K., Winblad, B., & Sjöström, M. (1983). Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle & nerve*, 6(8), 588-595.
- MacDougall, J. D., Gibala, M. J., Tarnopolsky, M. A., MacDonald, J. R., Interisano, S. A., & Yarasheski, K. E. (1995). The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise. *Canadian Journal of applied physiology*, 20(4), 480-486.
- Malina, R. M. (1996). Regional body composition: Age, sex, and ethnic variation. I A. F. Roche, S. B. Heymsfield, & T. G. Lohman, Human body composition (ss. 217-255). USA: Human Kinetics.

- Malina R.M. (2007). Body composition in athletes: assessment and estimated fatness. *Clinics in sports medicine*. 26: 37-68
- Mannix, E. T., Manfredi, F., & Farber, M. O. (1999). Elevated O<sub>2</sub> cost of ventilation contributes to tissue wasting in COPD. *CHEST Journal*, 115(3), 708-713.
- Mason, D. P., Rajeswaran, J., Murthy, S. C., McNeill, A. M., Budev, M. M., Mehta, A. C., ... & Blackstone, E. H. (2008). Spirometry After Transplantation: How Much Better Are Two Lungs Than One?. *Ann Thorac Surg*, 85, 1193-201.
- Maurer, J. R., Frost, A. E., Estenne, M., Higenbottam, T., & Glanville, A. R. (1998). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation*, 66(7), 951-956
- Maury, G., Langer, D., Verleden, G., Dupont, L., Gosselink, R., Decramer, M., & Troosters, T. (2008). Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study. *American Journal of Transplantation*, 8(6), 1275-1281.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. (2010). *Exercise Physiology: Nutrition, energy, and human performance* (7. utgave. utg.). USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- McKenna, M. J., Fraser, S. F., Li, J. L., Wang, X. N., Carey, M. F., Side, E. A., ... & Williams, T. J. (2003). Impaired muscle Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> regulation contribute to poor exercise performance post-lung transplantation. *Journal of applied physiology*, 95(4), 1606-1616.
- Mitchell, W. K., Williams, J., Atherton, P., Larvin, M., Lund, J., & Narici, M. (2015). Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Physiology and Pathophysiology of Musculoskeletal Aging*, 39.
- National Institutes of Health. (2014). *Quality Assessment of Controlled Intervention Studies*. Hentet fra; <http://www.nhlbi.nih.gov/healthpro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/rct>
- Nilsen, T. S., Raastad, T., Skovlund, E., Courneya, K. S., Langberg, C. W., Lilleby, W., ... & Thorsen, L. (2015). Effects of strength training on body composition, physical functioning,

and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy. *Acta Oncologica*, 54(10), 1805-1813.

Norgan, N. G. (2005). Laboratory and field measurements of body composition. *Public Health Nutrition*, 8 (7A), ss. 1108–1122.

Nylenna, M. (2007). *Store medisinske leksikon*. (2 ed.). Oslo: kunnskapsforlaget.

Nytrøen, K., Rustad, L. A., Aukrust, P., Ueland, T., Hallén, J., Holm, I., ... & Aakhus, S. (2012). High-Intensity Interval Training Improves Peak Oxygen Uptake and Muscular Exercise Capacity in Heart Transplant Recipients. *American journal of transplantation*, 12(11), 3134-3142.

O'Connor, P. J., Herring, M. P., & Carvalho, A. (2010). Mental health benefits of strength training in adults. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 4(5), 377-396.

Ogasawara, R., Loenneke, J. P., Thiebaud, R. S., & Abe, T. (2013). Low-load bench press training to fatigue results in muscle hypertrophy similar to high-load bench press training. *International Journal of Clinical Medicine*, 4(02), 114.

Peddle-McIntyre, C. J., Bell, G., Fenton, D., McCargar, L., & Courneya, K. S. (2012). Feasibility and preliminary efficacy of progressive resistance exercise training in lung cancer survivors. *Lung cancer*, 75(1), 126-132.

Phillips, S. M., Tipton, K. D., Aarsland, A., Wolf, S. E., & Wolfe, R. R. (1997). Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *The American journal of physiology*, 273(1 Pt 1), E99.

Phillips, W. T., Batterham, A. M., Valenzuela, J. E., & Burkett, L. N. (2004). Reliability of maximal strength testing in older adults. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(2), 329-334.

Pi-Sunyer, P. X. (2002). The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity Res* (10), ss. 97-104.

- Pietrobelli, A., Formica, C., Wang, Z., & Heymsfield, S. B. (1996). Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *The American journal of physiology*, 271(6 Pt 1), E941.
- Pietrobelli, A., Wang, Z., Formica, C., & Heymsfield, S. B. (1998). Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 274(5), E808-E816.
- Pinet, C., Scillia, P., Cassart, M., Lamotte, M., Knoop, C., Melot, C., & Estenne, M. (2004). Preferential reduction of quadriceps over respiratory muscle strength and bulk after lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax*, 59(9), 783-789.
- Poehlman, E. T., Denino, W. F., Beckett, T., Kinaman, K. A., Dionne, I. J., Dvorak, R., & Ades, P. A. (2002). Effects of endurance and resistance training on total daily energy expenditure in young women: a controlled randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(3), 1004-1009.
- Raastad, T., Paulsen, G., Refsnes, P.E., Rønnestad, B.R., & Wisnes, A.R. (2010). *Styrketrening- i teori og praksis*. Gyldendal undervisning: Oslo
- Ragsdale, D. (1987). Nutritional program for heart transplantation. *The Journal of heart transplantation*, 6(4), 228-233.
- Reinsma, G. D., ten Hacken, N. H. T., Grevink, R. G., Van der Bij, W., Koeter, G. H., & Van Weert, E. (2006). Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*, 25(11), 1310-1316.
- Rennard, S. I. (2011). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in Respiratory Medicine*, 79(2), 132-138.
- Rhea, M. R., & Alderman, B. L. (2004). A meta-analysis of periodized versus nonperiodized strength and power training programs. *Res Q Exerc Sport*, 75 (4), ss. 413-422

- Ribom, E.L., & Piehl-Aulin, K. Osteoporose. I Bahr, R. (2015). *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. Helsedirektoratet. 456-465
- Roberts, H. C., Denison, H. J., Martin, H. J., Patel, H. P., Syddall, H., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2011). A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age & Ageing*, 40(4).
- Rolland, Y., Czerwinski, S., Van Kan, G. A., Morley, J. E., Cesari, M., Onder, G., ... & Chumlea, W. M. C. (2008). Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 12(7), 433-450.
- Rössner S. Overvekt og fedme. I Bahr, R. (2015). *Aktivitetshåndboken, Fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. Helsedirektoratet. 466-83
- Rozenberg D, Wickerson L, Singer L.G, Mathur S: Sarcopenia in lung transplantation: a systematic review. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1203–1212.
- Ruiz, J.R., Sui, X., Lobelo, F., Morrow, J.R., Jackson, A.W., Sjöström, M., & Blair, S.N. (2008). Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *Bmj*, 337, 439.
- Sakuma, K., & Yamaguchi, A. (2010). The functional role of calcineurin in hypertrophy, regeneration, and disorders of skeletal muscle. *BioMed Research International*, 2010.
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., & Haug, E. (2008). *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Saudny-Unterberger, H., Martin, J. G., & Gray-Donald, K. (1997). Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 156(3), 794-799.
- Schakman, O., Gilson, H., & Thissen, J.P. (2008). Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *Journal of Endocrinology*, 197(1), 1-10.

- Schakman, O., Kalista, S., Barbe, C., Loumaye, A., & Thissen, J.P. (2013). Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(10), 2163-2172.
- Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Hannan, P. J., & Yee, D. (2005). Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 14(7), 1672-1680.
- Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007). Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. *Annals of Oncology*, 18, 1957-1962.
- Schoenfeld, B. J., Peterson, M. D., Ogborn, D., Contreras, B., & Sonmez, G. T. (2015). Effects of low-vs. high-load resistance training on muscle strength and hypertrophy in well-trained men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 29(10), 2954-2963.
- Shigematsu, R., Rantanen, T., Saari, P., Sakari-Rantala, R., Kauppinen, M., Sipilä, S., & Heikkinen, E. (2006). Motor speed and lower extremity strength as predictors of fall-related bone fractures in elderly individuals. *Aging clinical and experimental research*, 18(4), 320-324.
- Singer, J. P., Peterson, E. R., Snyder, M. E., Katz, P. P., Golden, J. A., D'Ovidio, F., ... & Robbins, H. (2014). Body composition and mortality after adult lung transplantation in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(9), 1012-1021.
- Spruit, M. A., Gosselink, R., Troosters, T., De Paepe, K., & Decramer, M. (2002). Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *European Respiratory Journal*, 19(6), 1072-1078.
- Studer, S. M., Levy, R. D., McNeil, K., & Orensz, J. B. (2004). Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J*, 24, 674-685.

- Sundaresan, S., Trulock, E. P., Mohanakumar, T., Cooper, J. D., Patterson, G. A., & Group, T. W. U. L. T. (1995). Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery*, *60*(5), 1341-1347.
- Thompson W.R., Gordon N.F., & Pescatello L.S. (2010). Health-Related physical fitness testing and interpretation. In: Thompson W.R, Gordon N.F, Pescatello L.S, editors. ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. 8 ed. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins. p. 60-104
- Tirdel, G. B., Girgis, R., Fishman, R. S., & Theodore, J. (1998). Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, *17*(12), 1231-1237.
- Treuth, M. S., Ryan, A. S., Pratley, R. E., Rubin, M. A., Miller, J. P., Nicklas, B. J., ... & Hurley, B. F. (1994). Effects of strength training on total and regional body composition in older men. *Journal of Applied Physiology*, *77*(2), 614-620.
- Tveter, A. T., Dagfinrud, H., Moseng, T., & Holm, I. (2014). Measuring health-related physical fitness in physiotherapy practice: reliability, validity, and feasibility of clinical field tests and a patient-reported measure. *journal of orthopaedic & sports physical therapy*, *44*(3), 206-216.
- Van Der Woude, B.T., Kropmans, T.J.B., Douma, K.W., Van Der Bij, W., Ouwens, J.P., Koeter, G.H., & Van Der Schans, C.P. (2002). Peripheral muscle force and exercise capacity in lung transplant candidates. *International Journal of Rehabilitation Research*, *25*(4), 351-355.
- Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & Christophe, E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, *444*(7121), 875-880.
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., ... & Harris, T. B. (2005). Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *60*(3), 324-333.



- Vivodtzev, I., Pison, C., Guerrero, K., Mezin, P., Maclet, E., Borel, J. C., ... & Wuyam, B. (2011). Benefits of home-based endurance training in lung transplant recipients. *Respiratory physiology & neurobiology*, 177(2), 189-198.
- Wang, X. N., Williams, T. J., McKenna, M. J., Li, J. L., Fraser, S. F., Side, E. A., ... & Carey, M. F. (1999). Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(1), 57.
- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Duane Davis R, et al. (2014). A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 34:1-15
- Wernbom, M., Augustsson, J., & Thomeé, R. (2007). The influence of frequency, intensity, volume and mode of strength training on whole muscle cross-sectional area in humans. *Sports medicine*, 37(3), 225-264.
- Wickerson, L., Mathur, S., & Brooks, D. (2010). Exercise training after lung transplantation: a systematic review. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(5), 497-503.
- Wickerson, L., Mathur, S., Singer, L. G., & Brooks, D. (2015). Physical activity levels early after lung transplantation. *Physical therapy*, 95(4), 517.
- Williams, T. J., Patterson, G. A., McClean, P. A., Zamel, N., & Maurer, J. R. (1992). Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *American Review of Respiratory Disease*, 145(1), 101-105.
- Wright, A. A., Cook, C. E., Baxter, G. D., Dockerty, J. D., & Abbott, J. H. (2011). A comparison of 3 methodological approaches to defining major clinically important improvement of 4 performance measures in patients with hip osteoarthritis. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 41(5), 319-327.

Yusen, R.D., Christie, J.D., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Benden, C., Dipchand, A.I., Dobbels, F., Kirk, R., Lund, L.H., Rahmel, A.O., Stehlik, J. (2013). International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):965-78.

## Tabelloversikt

<b>Tabell 1:</b>	<i>Konsensusanbefalinger om overlevelsesutsikter og absolutte kontraindikasjoner for lungetransplantasjon</i>	11
<b>Tabell 2:</b>	<i>Oversikt over tidligere studier som undersøker effekt av trening på muskelstyrke og kroppssammensetning blant lungetransplanterte pasienter</i>	29
<b>Tabell 3:</b>	<i>Inklusjon og eksklusjonskriterier for deltakelse i studien</i>	31
<b>Tabell 4:</b>	<i>Styrkedelens oppbygning i treningsprogrammet</i>	37
<b>Tabell 5:</b>	<i>Baselinekarakteristikker av deltakerne</i>	40
<b>Tabell 6:</b>	<i>Forskjell i endring mellom gruppene fra før til etter intervensjon på muskelstyrke og kroppssammensetning</i>	41

## Figuroversikt

<b>Figur 1:</b>	<i>Illustrasjon av lungetransplantasjon (Figur hentet fra Lindstedt et al., 2012)</i>	12
<b>Figur 2:</b>	<i>Graf som viser Kaplan- Meier overlevelseskurve ved bilateral lungetransplantasjon, singellungetransplantasjon og totalt. (Figur hentet fra: ISHLT registeret fra 2013, Yusen et al., 2013)</i>	14
<b>Figur 3:</b>	<i>Graf som viser Kaplan- Meier overlevelseskurve for underliggende grunnsykdommer. (Figur hentet fra: ISHLT registeret fra 2013, Yusen et al., 2013)</i>	15
<b>Figur 4:</b>	<i>Tidslinje fra lungetransplantasjon til intervensjonsslutt i foreliggende oppgave</i>	30
<b>Figur 5:</b>	<i>Dual-energi-x-ray absorptiometry for måling av kroppssammensetning</i>	32
<b>Figur 6:</b>	<i>Beinpress fra tilnærmet utgangsposisjon til sluttposisjon</i>	33
<b>Figur 7:</b>	<i>Brystpress fra utgangsposisjon til sluttposisjon</i>	34
<b>Figur 8:</b>	<i>Måling av én repetisjon maksimum i gripestyrke</i>	34
<b>Figur 9:</b>	<i>15 sekunders maksimal trappeløp</i>	35
<b>Figur 10:</b>	<i>Ytterposisjoner i gjennomførelse av 30 sekunders stoltest</i>	36
<b>Figur 11:</b>	<i>Flytskjema med frafall i foreliggende oppgave</i>	39
<b>Figur 12:</b>	<i>Sammenligning av endring i maksimal styrke mellom gruppene</i>	42
<b>Figur 13:</b>	<i>Sammenligning av endring i A) Gripestyrke, B) trappetest, C) stoltest mellom gruppene</i>	43
<b>Figur 14:</b>	<i>Sammenligning av endring i lean body mass total, armer, trunkus og bein mellom gruppene</i>	44
<b>Figur 15:</b>	<i>Sammenligning av endring i fettmasse total, armer, trunkus og bein mellom gruppene</i>	45

## **Vedlegg**

**Vedlegg 1:** Informasjonsbrosjyre og forespørsel om deltakelse i HILT-studien

**Vedlegg 2:** Tillatelse for bruk av privat foto

**Vedlegg 3:** Treningsprogram HILT- studien

**Vedlegg 4:** International Physical Activity Questionnaire

**Vedlegg 5:** HILT-studiens godkjenning av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

**Vedlegg 6:** Skriftlig samtykke for deltakelse i HILT-studien

## Vedlegg 1: Informasjonsbrosjyre og forespørsel om deltakelse i HILT-studien



# Fysisk funksjon og effekt av trening etter lungetransplantasjon – HILT-studien

Kunne du tenke deg å bidra til økt kunnskap om pust, fysisk funksjon, aktivitetsnivå og effekt av trening hos lungetransplanterte? Da ønsker vi å invitere deg til deltakelse i et unikt forskningsprosjekt.



## TIL DEG SOM ER LUNGETRANSPANTERT

- Hvordan fungerer pusten, muskulaturen og den fysiske formen etter lungetransplantasjon?
- Bedres den fysiske formen av systematisk trening?
- Kan kondisjon- og styrketrening påvirke helsen og øke livskvaliteten?

Dette er noen av de spørsmålene vi ønsker å få svar på ved å invitere deg til å delta i dette forskningsprosjektet.

### Bakgrunn

Til tross for nye lunger og dermed bedre pust, har man sett at flere lungetransplanterte pasienter strever med å finne tilbake til tilnærmet normal fysisk form. Vi vet imidlertid fra andre pasientgrupper at fysisk aktivitet og trening øker hjertets pumpekapasitet, bedrer oksygenopptaket i muskulaturen og øker muskelstyrken. Dette fører til at man blir mindre andpusten under fysiske anstrengelser, samt reduserer risiko for livsstilssykdommer, noe som er gunstig for pasienter med lungesykdommer. I tillegg gir fysisk aktivitet bedre søvnkvalitet, gunstigere vektregulering og kan reduserer angst og depresjoner. Fysisk aktivitet og trening kan dermed gi økt livskvalitet.

### Målsetning

Målsetning med studien er å undersøke hvordan lungefunksjonen, den fysiske formen, muskelmassen og



aktivitetsnivå er etter lungetransplantasjon, samt studere effekt av systematisk trening hos lungetransplanterte. Dette har ikke blitt studert så omfattende hos denne pasientgruppen tidligere.

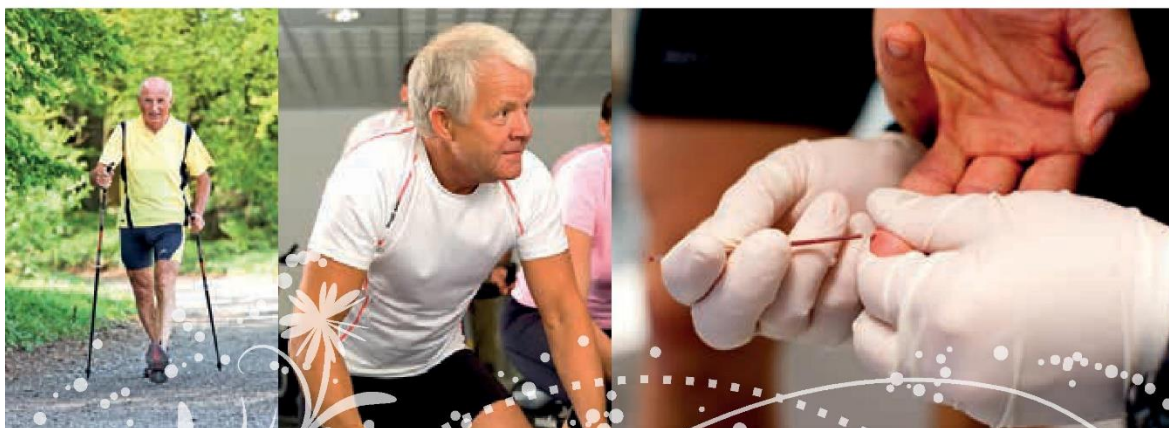
Vi planlegger å inkludere ca. 60 lungetransplanterte pasienter, 6–60 måneder etter operasjonen ved Oslo universitetssykehus. Ca. 30 pasienter trekkes til deltakelse i treningsgruppen og 30 pasienter til kontrollgruppen. Alle deltakere skal gjennomføre en kartlegging av lungefunksjonen og den fysiske formen før oppstart av studien, etter 20 uker og etter ett år. I tillegg skal alle registrere aktivitetsnivå og svare på spørreskjema. Kontrollgruppen vil følge det vanlige treningsopplegget som gis til lungetransplanterte fra sykehuset i dag. Deltakere i treningsgruppen skal trene tre ganger i uken med fysioterapeut og personlig trener i totalt 20 uker under kyndig veiledning fra egen

fysioterapeut og personlig trener. Treningen vil foregå i nærheten av der du bor og bestå av styrke- og kondisjonstrening. Den vil være tilpasset både din sykdomssituasjon og dagsform. Alle fysioterapeuter og personlige trenere i prosjektet har god utdanning innen sitt fagfelt og kan derfor gi gode råd i forhold til smerte, forebygging av skader, hjelp til å redusere engstelse, samt oppmuntre deg til å være så aktiv som mulig.

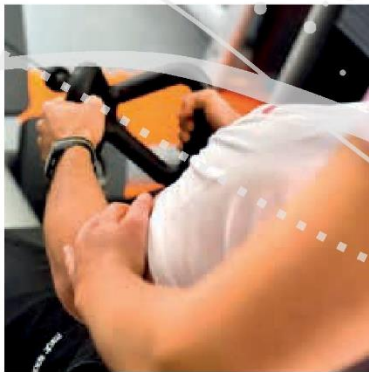
#### **Kontakt oss!**

**Hvis du har spørsmål vedrørende studien kan du kontakte prosjektleder og overlege**

**Michael Durheim (Rikshospitalet) på e-post: [micdur@ous-hf.no](mailto:micdur@ous-hf.no) eller doktorgradsstipendiat Mariann Ulvestad på e-post: [mulves@ous-hf.no](mailto:mulves@ous-hf.no)**







HILT studien er et samarbeidsprosjekt mellom  
Oslo universitetssykehus og Norges idrettshøgskole

## Vedlegg 2: Tillatelse for bruk av privat foto

### Samtykkeskjema

Jeg gir med dette tillatelse til at bilder og film tatt av meg under trening ved Norges Idrettshøyskole og testing ved Rikshospitalet i forbindelse med HILT-studien, februar 2018, kan benyttes i arbeid relatert til masteroppgavene til henholdsvis Vibeke Klungerbo, Hanne Flatsetøy og Inger Lise Pladsen Altern. Bilder og film kan også benyttes i forbindelse med presentasjon av resultater.

  
Bjørn M. Skansen

## Treningsprogram i HILT-studien

---

### Informasjon til fysioterapeut/personlig trener

De første fire uker er introduksjonsuker med fokus på innkjøring av belastning på intervalldragene samt innlæring av riktig teknikk i styrkeøvelsene. I tillegg skal dere bli kjent med hverandre og pasienten skal oppleve mestring. Fra uke **fem** starter høyintensiv trening. Kjenner du pasienten fra før, kan du fint korte ned på introduksjonsperioden og øke intensiteten noe raskere.

### Utholdenhet:

Hovedmål med utholdenhetstreningen er å øke pasientens maksimale oksygenopptak med minst  $3.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  i løpet av treningsperioden. Det er godt dokumentert at intervalltrening med høy intensitet gir best treningseffekt både hos friske så vel som hos ulike pasientgrupper. Derfor er hovedfokus i HILT studien intervalltrening.

- ✓ Etter gradvis økende oppvarming starter intervalldragene bestående av motbakkegange på tredemølle (lav hastighet, bratt motbakke). Intensiteten skal ligge mellom 85 til 95% av HFmax og/eller Borg skala 15-18. For variasjonens skyld kan man gjennomføre enkelte intervalløkter på ellipse maskin, i trapp eller i motbakke utendørs. Sikre aktive pauser mellom hvert intervalldrag.
- ✓ Enkelte pasienter står på medisiner (betablokker) som bremser hjerterefrekvensen, slik at pulsen ikke kan brukes ved styring av treningsintensiteten. Sikre da Borg skala mellom 15 – 18 i siste minutt i hvert intervalldrag.
- ✓ For de pasienter som har redusert lungefunksjon, er det gunstig med kortere intervalldrag for å hente inn pusten mellom hvert drag. Prøv deg frem her.

### Styrketrening:

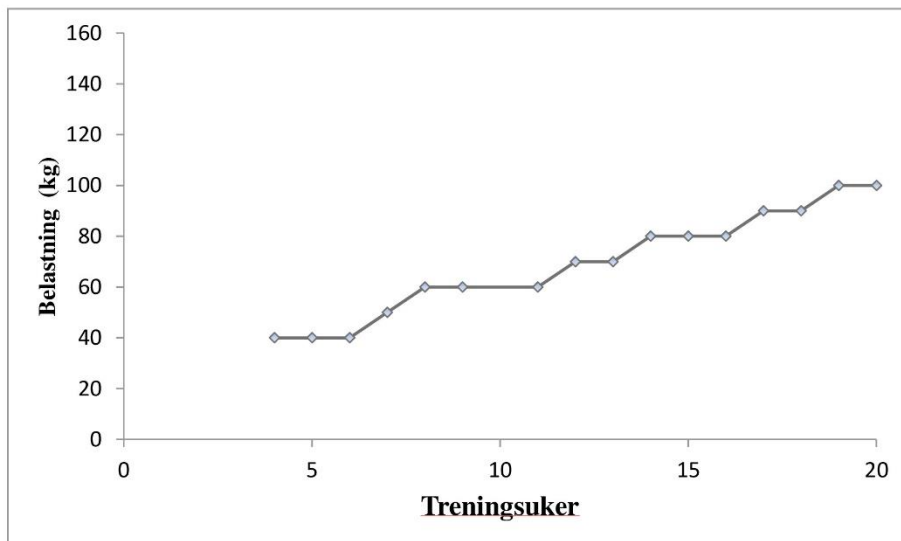
Hovedmål med styrketreningen er å øke pasientens maksimale styrke i underkroppen og overkroppen. De viktigste muskelgruppene som skal trenes er følgelig strekkapparatet i beina, brystpress og nedtrekk. Hos friske utrente individer kan man forvente en økning på opptil 1% for hver styrkeøkt hvis belastningen er stor nok (tung belastning, få repetisjoner).

- ✓ Belastningen styres etter RM-prinsippet ( $x\text{RM}=\text{repetisjon maximum}$ ), hvor x angir antall ganger man klarer å løfte en angitt belastning. Eksempelvis betyr 8RM at pasienten maksimalt orker 8 repetisjoner på samme belastning. Klarer vedkommende 9 repetisjoner, har belastningen i antall kg vært for lav. Ved 8 av 10RM, skal pasienten ta 8 repetisjoner på en belastning vedkommende maksimalt vil klare 10 repetisjoner. RM-trening skal være tungt. Følelsesmessig oppleves det mer belastende med 15RM istedenfor 6 RM selv om antall kg man kan løfte er lavere ved 15RM.
- ✓ Ved behov for variasjon, bytt ut med øvelser som belaster samme muskelgruppe. Har du ikke brystpressapparat, drill inn teknikk i benkpress og evt varier med push-ups.
- ✓ Sikre god teknikk i alle styrkeøvelser, og gi positiv feedback underveis og i etterkant. Noter ned i øktplan antall serier og kg i hoved-øvelsene

### Generelt

- ✓ Sikre god progresjon underveis i treningsprogrammet og tilpass hver økt basert på pasientens dagsform.
- ✓ Pasientene oppfordres til hverdagsaktivitet og turgåing de dager det ikke gjennomføres trening.
- ✓ Pass på at pasienten medbringer treningsdagboken sin til hver trening.
- ✓ Noter ned 10RM i beinpress og brystpress hver 2. uke i treningsdagboken (se figur nederst).
- ✓ Hvis pasienten ikke kan møte til planlagt tidspunkt, avtal nytt tidspunkt samme dag, eller neste dag hvis mulig.
- ✓ Spør alltid hvordan det går.

Ta gjerne kontakt om noe skulle være uklart eller du har andre spørsmål ☺



Figuren viser treningsprogresjon i 10RM i beinpress fra uke til uke hos en 70 år gammel kvinne som nylig var operert for lungekreft. De fire første uker er introduksjonsuker, og således ikke registrert i figuren. Gjennom treningsperioden økte hun fra 40kg i 10RM til 100kg i 10RM. Muskelmassen økte med nesten 3 kg målt med DXA scan. 1 RM økte med 50 kg.

<b>Utholdenhet:</b> Oppvarming: 5-8 min, 60-75% av HFmax tilsvarende Borg 6-12, med lett gange på tredemølle eller tilsvarende. Deretter påfølgende intervalldrag. Pause mellom dragene: 1-2 min avhengig av lengden på intervallet (2-4 min). Fredager noe kortere intervall pga noe større belastning på styrke <b>Styrke:</b> Pause mellom hvert sett: 40-60 sekunder. 60-90 sekunder under økt 3 hvis tid.			
Periode	Økt 1	Økt 2	Økt 3
<b>Uke 1-3 (intro)</b>	3x4 min	3x4 min	3x4 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 80-85% HFmax	P: 2 min 80-85% HFmax	P: 2 min 85% HFmax
<b>Styrke:</b>	2x12 av 15RM	3x8 av 10RM	4x5 av 7RM
<b>Uke 4</b>	3x4 min	3x4 min	6 x 2 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 85-90% HFmax	P: 2 min 85-90% HFmax	P: 1 min 85-95% HFmax
<b>Styrke:</b>	3x10RM	3x8RM	1x5 av 7RM 3x5RM
<b>Uke 5 -7</b>	4x4 min	4x4 min	6 x 2 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 85-95% HFmax	P: 2 min 85-95% HFmax	P: 1 min 85-95% HFmax
<b>Styrke:</b>	3x10RM	3x8RM	4x5RM
<b>Uke 8 (LETT)</b>	4x4 min	4x4 min	6 x 2 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 80-85% HFmax	P: 2 min 80-85% HFmax	P: 1 min 85-90% HFmax
<b>Styrke:</b>	3x10 av 15RM	3x8 av 10RM	4x5 av 8RM
<b>Uke 9-12</b>	4x4 min	4x4 min	8 x 2 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 85-95% HFmax	P: 2 min 85-95% HFmax	P: 1 min 85-95% HFmax
<b>Styrke:</b>	3x10RM	3x8RM	5x4RM
<b>Uke 13 (LETT)</b>	4x4 min	4x4 min	8 x 2 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 80-85% HFmax	P: 2 min 80-85% HFmax	P: 1 min 85-90% HFmax
<b>Styrke:</b>	3x10 av 12RM	3x8 av 10RM	5x4 av 6RM
<b>Uke 14-16</b>	4x4 min	4x4 min	8 x 2 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 90-95 % av HFmax	P: 2 min 90- 95% HFmax	P: 1 min 85-95% HFmax
<b>Styrke:</b>	3x10RM	3x8RM	5x4RM
<b>Uke 17-20</b>	5x4 min	5x4 min	8 x 2 min
<b>Utholdenhet:</b>	P: 2 min 90-95% HFmax	P: 2 min 90- 95% HFmax	P: 1 min 85-95% HFmax
<b>Styrke:</b>	3x10RM	3x8RM	5x4RM

## Prioriterte øvelser styrketrening

Oppvarming: Utfør ett lett sett med beinpress og brystpress før disse to øvelsene gjennomføres.

<b>Uke 1-4</b>	A Beinpress B Brystpress C Legcurl D Nedtrekk
<b>Uke 5-8</b>	A1 Beinpress A2 Leg extension B1 Brystpress B2 Pushups C Nedtrekk
<b>Uke 9-12</b>	A1 Beinpress A2 Bulgarsk utfall B1 Brystpress B2 Pushups C Sittende roing D Leg curl (hvis tid)
<b>Uke 13-20</b>	A1 Beinpress A2 Bulgarsk utfall B1 Brystpress B2 Pushups C1 Nedtrekk C2 Sittende roing D Leg curl (hvis tid)

A1 og A2 = supersett. To øvelser gjennomføres etter hverandre før det blir pause  
B1 og B2 = supersett. To øvelser gjennomføres etter hverandre før det blir pause

### Eksempel på loggføring av økt:

#### Intervalltrening

Drag (min)	Hastighet (km/t)	Motbakke (%)	PULS (s/min)	BORG (6-20)
1 ( 4 )	3, 3, 3, 3	15 - 15 - 15 - 15	120 - 130 - 136 - 139	8 - 11 - 12 - 14
2 ( 4 )	3, 3, 3,5 3,5	15 - 15 - 15 - 15	133 - 139 - 145 - 147	11 - 12 - 13 - 14
3 ( 4 )	3,5 3,5 3,5 4	15 - 15 - 15 - 15	135 - 143 - 148 - 153	12 - 13 - 14 - 14

#### Styrke

Øvelse	1.sett		2. sett	
	Reps	Kg	Reps	Kg
A: Beinpress	8	70	8	72,5
B: Brystpress	8	20	7	20
C: Legcurl	8	25	8	27,5
D: Nedtrekk	8	30	7	35

## Vedlegg 4: International Physical Activity Questionnaire



### Fysisk aktivitet forts

Her følger noe flere spørsmål om fysisk aktivitet. Spørsmålene innbefatter tiden du har vært i fysisk aktivitet de siste 7 dagene. Inkluder alle aktiviteter som både arbeid, når du beveger deg fra sted til sted, husarbeid, hagearbeid, fritidsaktiviteter og planlagt trening.

Når du svarer på spørsmålene:

Meget anstrengende – er fysisk aktivitet som får deg til å puste mye mer enn vanlig

Middels anstrengende – er fysisk aktivitet som får deg til å puste litt mer enn vanlig

Det er kun aktiviteter som varer minst 10 minutter i strekk som skal rapporteres

**IPAQ**

- 12) Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dager har du drevet med meget anstrengende fysiske aktiviteter som tunge løft, gravearbeid, aerobics eller sykle fort? Tenk bare på aktiviteter som varer minst 10 minutter i strekk

Dager per uke

Ingen (gå til spm 14)

- 13) På en vanlig dag hvor du utførte meget anstrengende fysiske aktiviteter, hvor lang tid brukte du da på dette?

Timer

Minutter

Vet ikke/husker ikke

- 14) Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dager har du drevet med middels anstrengende fysiske aktiviteter som å bære lette ting, sykle eller jogge i moderat tempo eller mosjonstennis? Ikke ta med gange, det kommer i neste spørsmål.

Dager per uke

Ingen (gå til spm 16)

- 15) På en vanlig dag hvor du utførte middels anstrengende fysiske aktiviteter, hvor lang tid brukte du da på dette?

Timer

Minutter

Vet ikke/husker ikke

- 16) Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dager, gikk du minst 10 minutter i strekk for å komme deg fra ett sted til et annet? Dette inkluderer gange på jobb og hjemme, gange til buss, eller gange som du gjør på tur eller som trening i fritiden.

Dager per uke

Ingen (gå til spm 18)

- 17) På en vanlig dag hvor du gikk for å komme deg fra et sted til et annet, hvor lang tid brukte du da totalt på å gå?

Timer

Minutter

Vet ikke/husker ikke

- 18) Dette spørsmålet omfatter all tid du tilbringer i ro (sittende) på jobb, hjemme, på kurs, og på fritiden. Det kan være tiden du sitter ved et arbeidsbord, hos venner, mens du leser eller ligger for å se på TV.

I løpet av den siste uka, hvor lang tid brukte du vanligvis totalt på å sitte på en vanlig hverdag?

Timer

Minutter

Vet ikke/husker ikke



## Vedlegg 5: HILT-studiens godkjennelse av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.



<b>Region:</b> REK sør-øst	<b>Saksbehandler:</b> Tor Even Svanes	<b>Telefon:</b> 22845521	<b>Vår dato:</b> 19.04.2017	<b>Vår referanse:</b> 2017/399/REK sør-øst C
			<b>Deres dato:</b> 14.02.2017	<b>Deres referanse:</b>

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Elisabeth Edvardsen  
Oslo universitetssykehus HF

### 2017/399 Effekt av høyintensiv trening etter lungetransplantasjon

**Forskningsansvarlig:** Oslo universitetssykehus HF  
**Prosjektleder:** Elisabeth Edvardsen

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 23.03.2017. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikkloven § 4.

#### Prosjektomtale

*Pasienter som har gjennomgått lungetransplantasjon (LTx) har betydelig redusert fysisk form pga langvarig inaktivitet før LTx. Funksjonsnedsettelsen vedvarer lenge etter LTx til tross for normalisering av lungefunksjon, og er relatert til nedsatt skjelettmuskelfunksjon og dårlig fysisk form. Ca 30-50% utvikler livsstilssykdommer, og de fleste får med hyperkolesterolemi, hypertensjon, overvekt og osteoporose. Formål med prosjektet er å undersøke effekt av et høyintensivt 20 ukers treningsprogram gjennom en randomisert kontrollert studie hvor primærutfallsmål er endring i maksimalt oksygenopptak. Videre vil vi 1) kartlegge fysisk form, fysisk aktivitet og livskvalitet, 2) identifisere eventuelle fysiologiske begrensninger, 3) vurdere langtidseffekter av trening på komorbiditet og overlevelse. Studien kan ha betydning for "Standard of Care", dvs gi kunnskapsbaserte retningslinjer for rehabilitering etter LTx. Gunstig effekt på komorbiditet og overlevelse gir også helseøkonomisk gevinst.*

#### Vurdering

I denne studien vil pasienter som har gjennomgått lungetransplantasjon ved Oslo universitetssykehus de siste tre årene, rekrutteres til et opplegg som medfører høyintensiv trening. Programmet beskrives av søker som både tidkrevende og slitsomt, og mange pasienter er engstelige for å drive med fysisk aktivitet i etterkant av operasjonen. De står dermed også i fare for å utvikle komorbiditet i form av livsstilssykdommer. Studien har som formål å finne ut om veiledet trening kan bidra til å redusere denne faren.

Medisinsk og helsefaglig forskning skal organiseres og utøves forsvarlig, jf. helseforskningslovens § 5. Før forskning på mennesker gjennomføres skal det gjøres en grundig vurdering av risiko og belastning for deltakerne. Disse må stå i forhold til påregnelige fordeler for forskningsdeltakeren selv eller for andre mennesker, jf. § 22.

Prosjektleder gir i søknaden en utførlig redegjørelse for fordeler, ulemper og forsvarlighet knyttet til prosjektet. Deltakerne vil få individuelt tilpassede treningsprogrammer, undersøkelser gjøres i sykehusmiljø og man følger opp tett underveis i prosjektperioden. Tidligere erfaring med samme intervensjon i en gruppe hjertetransplanterte, viser at studien er gjennomførbar og trygg.

Besøksadresse:  
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511  
E-post: [post@helseforskning.etikk.no](mailto:post@helseforskning.etikk.no)  
Web: <http://helseforskning.etikk.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Komiteen konkluderer med at prosjektet fremstår som forsvarlig.

#### **Angående biologisk materiale i studien**

Det angis i søknaden at humant biologisk materiale vil oppbevares i den godkjente generelle forskningsbiobanken *Biologiske prøver fra pasienter på Lungeavdelingen* (REK-ref. 2013/1001). Johnny Kongerud er ansvarshavende for forskningsbiobanken, som i følge søknad vil inneholde fullblod, serum, plasma og biopsimateriale.

Komiteen kan ikke gjenfinne opplysninger om en såpass omfattende prøvetaking i søknad, protokoll eller informasjonsskriv til deltakerne. I informasjonsskrivet angis det at det kun vil tas en enkelt blodprøve fra fingertupp, og skrevet inneholder ingen opplysninger om biobank.

Komiteen har dermed kun realitetsbehandlet den angitte blodprøven fra fingertupp. Øvrige prøver må søkes som en eventuell prosjektendring, etter helseforskningslovens § 11, og er således ikke dekket av denne godkjenningen.

#### **Oppbevaring av data etter prosjektslutt**

Det er i søknaden angitt en oppbevaringstid for opplysninger etter prosjektslutt på 15 år. Vanlig tid før sletting eller anonymisering etter avslutningen av et forskningsprosjekt er 5 år, jf. helseforskningslovens § 38. Komiteen kan ikke se at det er angitt noen særskilte grunner til forlenget oppbevaring av studiedata, og setter derfor en tidsavgrensning for oppbevaring av data i tråd med dagens praksis.

Ut fra dette setter komiteen følgende vilkår for prosjektet:

1. Prøvetaking utover blodprøve fra fingertupp må søkes som prosjektendring, jf. helseforskningslovens § 11.
2. Prosjektdata skal kun oppbevares i fem år etter prosjektslutt.

#### **Vedtak**

Prosjektet godkjennes under forutsetning av at ovennevnte vilkår oppfylles, jf. helseforskningslovens §§ 9 og 33.

Tillatelsen gjelder til 31.12.2032. Av dokumentasjonshensyn skal prosjektopplysningene likevel bevares inntil 31.12.2037. Opplysningene skal lagres atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. Forvaltningslovens § 28 flg. Eventuell klage sendes til REK Sør-Øst. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet.

#### *Sluttmelding og søknad om prosjektendring*

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK sør-øst på eget skjema senest 15.10.2032, jf. hfl. § 12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK sør-øst dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

Med vennlig hilsen

Britt-Ingjerd Nesheim  
Professor dr.med  
leder REK sør-øst C

## Vedlegg 6: Skriftlig samtykke for deltakelse i HILT-studien



### Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

#### *Fysisk form og effekt av høyintensiv kondisjon- og styrketrening etter lungetransplantasjon*

#### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie som har til hensikt å undersøke fysisk aktivitet og fysisk form etter lungetransplantasjon, samt studere effekt av et høyintensivt kondisjon- og styrketreningprogram.

Du har nå gjennomført en lungetransplantasjon for minst seks måneder siden. Transplantasjonen har bedre lungefunksjonen din betraktelig, noe som bør øke din fysiske form og bedre livskvaliteten. Man har imidlertid sett at transplanterte pasienter bruker overraskende lang tid på å hente seg inn igjen etter langvarig sykdom, og funksjonsnivået og helsestatusen bedres i mindre grad enn først forventet. Kunnskap om helse koblet opp mot funksjonsnivå og aktivitetsnivå etter transplantasjon er således mangelfull. Samtidig vet vi at systematisk trening har vist god effekt på overlevelse og økt livskvalitet hos andre pasientgrupper, men det er ikke undersøkt tidligere hos pasienter etter lungetransplantasjon. Vi ønsker derfor å invitere deg til deltakelse i et forskningsprosjekt som går ut på å kartlegge fysisk form, aktivitetsnivå og helsestatus etter transplantasjon, samt finne ut om trening kan ha positiv effekt på arbeidskapasitet, muskelfunksjon, helse, livskvalitet og overlevelse. En tilsvarende studie er gjort blant hjertetransplanterte pasienter ved Rikshospitalet, men resultatene lar seg ikke direkte overføre til lungetransplanterte. Det er Oslo Universitetssykehus som er ansvarlig for studien. Den gjennomføres i samarbeid med Norges idrettshøgskole.

#### **Hva innebærer studien?**

Studien innebærer at du må møte til en utvidet undersøkelse fire ganger i løpet av de neste to årene. Undersøkelsene vil bli samkjørt med de faste kontrollene etter transplantasjon. Den første undersøkelsen vil bli foretatt minst 6 mnd etter transplantasjon, den andre ca 6 mnd etter inklusjon, og den tredje og fjerde etter henholdsvis ett og to år etter inklusjon. Undersøkelsen omfatter grundig måling av lungefunksjonen samt gange på tredemølle fra lett til tung belastning for bestemmelse av arbeidskapasitet. Under belastningen måles også pusteevne og oksygenopptak i lungene. Det vil bli tatt en enkel blodprøve fra fingertuppen for måling av melkesyrenivå. I forbindelse med undersøkelsen vil vi også måle muskelstyrke, fysisk funksjon og kroppssammensetning. Sistnevnte for vurdering av bentetthet og størrelsen på muskelmassen. Hensikten er å se hvordan muskelmassen endrer seg i tiden etterpå. Det vil bli tatt blodprøve fra armen på vanlig måte til rutineanalyser (standardprøver etter transplantasjon). I tillegg vil det bli tatt ekstra blodprøverør til forskningsprosjektet. Disse prøvene skal langtidslagres i en egen generell biobank ved Lungeavdelingen (Navn på biobanken er Biologiske prøver fra pasienter på Lungeavdelingen (REK-ref. 2013/1001) og ansvarshavende er avdelingsleder Johnny Kongerud. Varighet 2043).

Etter den første undersøkelsen vil du bli tilfeldig trukket ut til deltakelse i enten en treningsgruppe eller en kontrollgruppe. Treningsgruppen skal trene tre ganger pr uke i ca 20 uker hvor hovedmålet er å øke kondisjon og muskelstyrke. Treningen vil foregå individuelt med personlig trener og fysioterapeut på hjemstedet ditt. Du vil starte forsiktig og intensiteten vil være tilpasset ditt eget funksjonsnivå basert på den første undersøkelsen. Deretter vil intensiteten øke både med tanke på kondisjon og muskelstyrke. Etter ca to år gjennomføres den siste undersøkelsen. Kontrollgruppen vil følge sykehusets vanlige rutine etter lungetransplantasjon, hvor vi oppfordrer til å gjennomføre rehabilitering i tråd med sykehusets anbefalinger. Kontrollgruppen deltar for øvrig i alle undersøkelsene.

Etter hver undersøkelse vil vi registrere ditt dagligdage aktivitetsnivå over en uke. Dette skjer ved at du bærer en aktivitetsmåler (skritteller festet til livet) som registrerer bevegelse. Du må også fylle ut et spørreskjema vedrørende fysisk aktivitet, kosthold og røykevaner, symptomer og plager i forbindelse med sykdomsforløpet, samt hvordan du har det i tiden etter lungetransplantasjonen (livskvalitet).

Relevante opplysninger fra din pasientjournal vil også bli innhentet i studien. Opplysninger som registreres om deg vil være din diagnose, transplantasjonsforløp, lungefunksjonsstatus og data vedrørende fysisk form. I tillegg vil vi registrere eventuelle komplikasjoner og dødsårsak koblet opp mot funksjonell status. Opplysninger om deg kan senere bli koblet med Dødsårsaksregisteret.

Hvis vi i løpet av studien skulle avdekke uforutsette medisinske funn, vil disse blir fulgt opp umiddelbart, og adekvat utredning og behandling vil straks bli iverksatt.

#### **Mulige fordeler og ulemper**

Fordelen ved deltakelse i studien er at helsetilstanden din vil bli grundig fulgt opp, og du vil få god innsikt i egen helsesituasjon uansett hvilken gruppe du trekkes til. Trekkes du til deltakelse i treningsgruppen, vil du gjennom et strukturert treningsprogram og få mulighet til å bedre din fysiske form, med de gunstige innvirkninger dette kan ha på mange kroppslige funksjoner. Du vil også få tildelt en personlig treningsveileder og fysioterapeut som vil følge deg tett gjennom hele treningsperioden. Trekker du tilhørighet i kontrollgruppen vil du ikke få tilbud om ukentlige treningsøkter, men vil bli oppfordret til å delta i rehabiliteringstilbud som gis fra sykehuset og på hjemstedet. Uansett gruppetilhørighet vil du ha mulighet for å treffe likesinnede pasienter i samme situasjon som deg. Erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre i samme situasjon.

#### **Hva skjer med informasjonen om deg**

Alle målinger og registreringer tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien uansett tidspunkt, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir slettet senest i 2032.

#### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke tilbake ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling.

#### **Prosjektgruppe**

Studien ledes av overlege Michael Durheim ved Lungeavd., Rikshospitalet, i samarbeid med fysiolog og forsker Elisabeth Edvardsen ved Lungemed. avd., Ullevål og Norges idrettshøgskole. Fra Lungeavd. Rikshospitalet og Universitetet i Oslo deltar også overlege, førsteamanuensis May Brit Lund og avdelingsleder, professor Johny Kongerud. Sistnevnte er prosjektansvarlig. Overlege, professor Lars Gullestad ved Kardiologisk avd. Rikshospitalet og Universitetet i Oslo er medarbeider i prosjektet. Professor Ingar M Holme og professor Truls Raastad er samarbeidspartnere fra Norges idrettshøgskole.

**Dersom du har spørsmål til studien eller senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte prosjektleder, overlege Michael Durheim, på tlf 23 07 25 15.**

## Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
Signert av prosjektdeltaker

-----  
Dato

## Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
Prosjektleder

-----  
Dato