

Espen Spro Johansen

Effekten av blodvolumsreduksjoner på maksimalt oksygenopptak og maksimalt minuttvolum

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for fysisk prestasjonsevne
Norges idrettshøgskole, 2020

Sammendrag

Introduksjon: Det maksimale oksygenopptaket ($\dot{V}O_{2\text{maks}}$) og hjertets maksimale minuttvolum (\dot{Q}_{maks}) er sterkt assosiert med blodvolumet (BV), og moderate blodtap (~450 ml; standard bloddonasjonsvolum) medfører tydelige reduksjoner i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ og \dot{Q}_{maks} . Effekten av små blodtap (< 200 ml) er derimot fortsatt uklar, og noen studier har indikert en større evne til å opprettholde $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ og \dot{Q}_{maks} etter små sammenliknet med moderate blodtap. Hensikten med denne studien var derfor å undersøke effekten av en liten (150 ml) og en moderat (450 ml) reduksjon av blodvolumet på \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2\text{maks}}$.

Metode: Tretten moderat til godt trente menn ($\dot{V}O_{2\text{maks}}$: $62 \pm 8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, alder: 27 ± 4 år, kroppsmasse: 75 ± 7 kg) gjennomførte en screening-, kontroll- og eksperimentell dag som hver bestod av to identiske tester på ergometersykel (henholdsvis *Test 1_{screen}* og *Test 2_{screen}*, *Test 1_{kontroll}* og *Test 2_{kontroll}*, *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml*) adskilt med en pause på nitti minutter. BV og hemoglobinmasse ble målt på screeningdagen, og målinger av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ og \dot{Q}_{maks} ble gjort på samtlige tester. Femten minutter i forkant av *Test 1-150ml* ble BV redusert ved tapping (flebotomi) av 150 ml helblod, og før *Test 2-450ml* ble ytterligere 300 ml tatt ut (totalt 450 ml helblod tappet). Effekten av de to blodvolumsreduksjonene på $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ og \dot{Q}_{maks} ble undersøkt ved å sammenlikne målingene på den eksperimentelle dagen med målingene på kontrolldagen, samt ved å sammenlikne *Test 1-150ml* med *Test 2-450ml*.

Resultater: $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ ble ikke signifikant endret etter en 150 ml blodvolumsreduksjon ($-44 \pm 95 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$), men ble signifikant redusert ($p < 0,001$) etter at 450 ml ble tatt ut ($-321 \pm 127 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$). \dot{Q}_{maks} ble ikke signifikant endret etter verken flebotomi av 150 eller 450 ml (henholdsvis $-1,1 \pm 2,8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ og $-0,4 \pm 3 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$). Reduksjonen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ etter flebotomi av 150 ml var $-0,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ per milliliter blodtap, og signifikant lavere ($p = 0,029$) sammenliknet med etter flebotomi av 450 ml ($-0,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ per milliliter blodtap). Det samme gjaldt når normalisert til antall gram hemoglobin fjernet fra blodbanen (henholdsvis $-2,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ mot $-4,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, $p = 0,024$).

Konklusjon: Små blodvolumsreduksjoner (~150 ml) som en følge av flebotomi påvirker ikke $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ akutt, men moderate blodvolumsreduksjoner (~450 ml) forårsaker en signifikant nedgang i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$. Kompenseringsmekanismer er i stand til å opprettholde $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ ved flebotomi av 150 ml, men er utilstrekkelig ved flebotomi av 450 ml.

Innhold

Sammendrag	3
Innhold	4
Forord	6
1. Introduksjon	7
1.1 Problemstillinger.....	9
2. Teori	10
2.1 Oksygenopptak: veien fra lungene til muskulaturen	10
2.1.1 Gassutvekslingen i lungene	10
2.1.2 Blodets oksygenbærende kapasitet	11
2.1.3 Hjertets minuttvolum	13
2.1.4 Muskulaturens oksygenekstraksjon	14
2.2 Blodvolumets betydning for \dot{Q}_{maks}	15
2.2.1 Effekt av manipulasjoner av BV på \dot{Q}_{maks} og oksygenleveranse.....	17
2.3 Maksimalt oksygenopptak	18
2.3.1 Blodvolumets betydning for $\dot{V}O_{2maks}$	19
3. Metode	21
3.1 Deltakere	21
3.2 Design	21
3.3 Testprotokoller og målemetoder	23
3.3.1 Testing på ergometersykel	23
3.3.2 Måling av oksygenopptak	24
3.3.3 Måling av minuttvolum, slagvolum og hjertefrekvens	25
3.3.4 Måling av blodvariabler	26
3.3.5 Måling av blodvolum.....	27
3.4 Flebotomi	28
3.5 Mat- og væskeinntak	28
3.6 Statistikk	28
4. Resultater	30
4.1 Screening-/tilvenningsdag	30
4.1.1 Trappetrinnsprotokoll til utmattelse.....	30
4.1.2 Blodvolum og hematologiske variabler	30

4.2	Kontroll- og eksperimentell dag	31
4.2.1	Trappetrinnsprotokoll til utmattelse.....	31
4.2.2	$\dot{V}O_{2maks}$	31
4.2.3	\dot{Q}_{maks}	33
4.2.4	Effekt av blodtapping på hematologiske variabler	35
4.2.5	Vanninntak og kroppsmasse	37
4.3	Variasjon i målinger av $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks}.....	38
5.	Diskusjon	39
5.1	Effektene av blodtapping på $\dot{V}O_{2maks}$	39
5.2	Effektene av blodtapping på \dot{Q}_{maks}	40
5.3	Mulige kompenseringmekanismer for mindre blodtap	43
5.3.1	Oksygenleveranse	43
5.3.2	Oksygenekstraksjon.....	44
5.4	Årsaker til reduksjon i $\dot{V}O_{2maks}$ etter 450 ml flebotomi	45
6.	Konklusjon.....	47
	Referanser.....	48
	Tabelloversikt	59
	Figuroversikt.....	60
	Forkortelser	61
	Vedlegg	3
I.	Andre variabler på kontrolldag	4
II.	Andre variabler på eksperimentell dag.....	5
III.	Tid på platå	6

Forord

Fem år har snart gått siden jeg begynte på Norges idrettshøgskole. Det har vært en ufattelig lærerik prosess, hvor nå all kunnskap og erfaring jeg har tilegnet meg gjennom disse årene har kulminert i en masteroppgave. Flere personer fortjener en stor takk for sitt bidrag til det!

Først og fremst vil jeg takke hovedveilederen min **Øyvind Skattebo** for opplæring, grundige tilbakemeldinger, faglige diskusjoner, og en enorm pedagogisk evne. Du har alltid vært tilgjengelig og tålmodig når jeg har hatt behov for hjelp, og ditt engasjement for faget har vært en inspirasjon for meg. En takk går også til min veileder **Jostein Hallén**, som gjennom hele prosessen har bidratt med gode innspill og deling av sin store erfaring og kunnskap!

Takk til **Carlo Capelli** for flere titalls timer med innsats på laben, og til **Hege Nymo Østgaard** for hjelp med innleggelse av veneflon hos samtlige deltakere. **Morten, Joakim** og **Petter** – takk for at dere tappert stilte opp for en uerfaren student som trengte øvingsobjekter. Og selvfølgelig, takk til **alle deltakere** som bokstavelig talt bidro med blod og svette for at dette prosjektet skulle kunne gjennomføres!

Til sist, men ikke minst, takk til min viktigste støttespiller **Oda** for all hjelp og oppmuntring på de litt tyngre dagene. Du har balansert ut en tidvis stressa og overanalyserende samboer, og hjulpet meg å sette ting i perspektiv når jeg har stått fast. Uten deg ville arbeidet med denne oppgaven ha føltes umåtelig mye tyngre ut!

Espen Spro Johansen

Oslo, juni 2020

1. Introduksjon

Et gjennomsnittlig menneske, i litteraturen ofte referert til en frisk mann i tyveårene med en kroppsmasse på 70-80 kg, inneholder ~5 liter blod. Den totale mengden blod varierer dog basert på faktorer som bl.a. kjønn, kroppsmasse og fysisk form (McArdle, Katch, & Katch, 2014; Sawka, Young, Pandolf, Dennis, & Valeri, 1992). En av hovedoppgavene til blodet er å frakte oksygen (O_2) til ulike vev, slik at cellene i kroppen kan fungere optimalt både i hvile og ved fysisk aktivitet. Ved fysisk arbeid utvikler muskulaturen mer kraft enn i hvile, noe som medfører en økning i kroppens energiomsetning og dermed et høyere oksygenbehov. For å levere mer oksygenrikt blod til arbeidende muskulatur øker hjertets minuttvolum (\dot{Q} ; volumet av blod som pumpes av hjertet per minutt), som bestemmes av slagvolumet (SV; mengden blod som pumpes per hjerteslag) og hjertefrekvensen (HF; antall hjerteslag per minutt). I tillegg til en økning i oksygenleveransen vil også oksygenekstraksjonen, målt som mengden eller andelen av tilgjengelig O_2 i blodbanen som tas opp av muskelcellene, øke (McArdle et al., 2014; Widmaier, Raff, & Strang, 2013).

Ved fysisk arbeid på svært høy intensitet vil \dot{Q} nå en maksimal verdi (\dot{Q}_{maks}) hvor videre økning i leveranse av oksygenrikt blod ikke forekommer. Muskulaturens evne til å ta opp og forbruke O_2 er vist å være langt større enn den maksimale oksygenleveransen ved helkroppsarbeid, og det maksimale oksygenopptaket ($\dot{V}O_{2maks}$; det maksimale volumet av O_2 som kan tas opp og forbrukes per minutt) blir derfor i hovedsak begrenset av \dot{Q}_{maks} (Bassett & Howley, 2000; Hellsten & Nyberg, 2015; Schmidt & Prommer, 2010). En viktig faktor for \dot{Q}_{maks} , og dermed for $\dot{V}O_{2maks}$, er et individs blodvolum (BV; den totale mengden blod i kroppen). Ved fysisk aktivitet, og spesielt utholdenhet- og kondisjonstrening, vil økninger i BV kunne forekomme (Sawka, Convertino, Eichner, Schnieder, & Young, 2000). Dette medfører en økt tilbakestrømming av venøst blod til hjertet, som videre forårsaker en økning i det maksimale slagvolumet (SV_{maks}). En slik økning påvirker \dot{Q}_{maks} direkte og av den grunn potensielt også $\dot{V}O_{2maks}$ (Hellsten & Nyberg, 2015; Krip, Gledhill, Jamnik, & Warburton, 1997).

Manipulasjoner av BV via re-infusjon av blod eller blodplasma, eller ved tapping av helblod (flebotomi) eller blodplasma, er tidligere blitt gjort for å undersøke BV sin

betydning for \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$. Endringer i kun plasmavolumet er rapportert å påvirke \dot{Q}_{maks} (Krip et al., 1997; Warburton, Gledhill, Jamnik, Krip, & Card, 1999a), men normalt ikke ha innvirkning på $\dot{V}O_{2maks}$ (Hill, Vingren, & Burdette, 2013; Mier, Domenick, Turner, & Wilmore, 1996; Warburton et al., 1999a). Re-infusjon av røde blodceller eller helblod medfører tydelige økninger i $\dot{V}O_{2maks}$ (Buick, Gledhill, Froese, Spriet, & Meyers, 1980; Ekblom, Goldberg, & Gullbring, 1972; Spriet, Gledhill, Froese, & Wilkes, 1986), og reduksjoner i helblod, slik som ved en standard bloddonasjon, er rapportert å føre til reduksjoner i både \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$ (Birnbaum, Dahl, & Boone, 2006; Hill et al., 2013; Krip et al., 1997; Panebianco, Stachenfeld, Coplan, & Gleim, 1995).

Til tross for at flere studier viser at reduksjoner i plasmavolum og helblod fører til reduksjoner i \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$, er det blitt gjennomført studier som ikke har observert dette. Ekblom, Wilson, & Åstrand (1976) så ingen reduksjoner i \dot{Q}_{maks} et døgn etter en flebotomi av 800 ml helblod, som medførte en blodvolumsreduksjon på 200 ml når målt rett i forkant av minuttvolummålingen. Reduksjoner i plasmavolum som en følge av dehydrering er rapportert å ikke føre til signifikante endringer i verken \dot{Q}_{maks} eller $\dot{V}O_{2maks}$ (Saltin, 1964; Saltin & Stenberg, 1964). I en nyere oversiktsartikkel konkluderte også Johnson, Roberts, & Gordon (2019) med at det fremdeles ikke er nok studier med god kvalitet til å si at bloddonasjon påvirker $\dot{V}O_{2maks}$ signifikant. Disse studiene viser at det er en noe uklar effekt av slike manipulasjoner.

Det er også et gjennomgående funn i litteraturen at svært få publiserte studier har undersøkt effekten av et mindre blodtap (100-200 ml) på \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$. De fleste har undersøkt reduksjoner på 350-500 ml eller mer (Bonne et al., 2014; Montero et al., 2015; Panebianco et al., 1995), med andre ord det omtrentlige volumet til en standard bloddonasjon og større volum. Derimot viste Skattebo et al. (2020a) ingen nedgang i \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$ etter flebotomi av 166 ml helblod. Kompenseringsmekanismer som opprettholder \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$ etter et lite blodtap, eller ved f.eks. andre små væsketap fra blodbanen i form av dehydrering og svette, kan eksistere. En mulig mekanisme kan være endringer i vasomotorisk aktivitet på vener som opprettholder venøs tilbakestrømming ved å redistribuere blodvolumet (Hainsworth, 1990; Saltin, 1964), eller økninger i muskulaturens oksygenekstraksjon. Slike hypotetiske mekanismer kan potensielt være i stand til å opprettholde \dot{Q}_{maks} og/eller $\dot{V}O_{2maks}$ etter mindre reduksjoner

i BV (Skattebo et al., 2020a), men ikke ved større blodtap (Bonne et al., 2014; Montero et al., 2015; Panebianco et al., 1995) hvor de muligens er utilstrekkelige.

Hensikten med denne studien var å undersøke effekten av en liten (150 ml) sammenliknet med en moderat (450 ml) reduksjon av blodvolumet på \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$. Dette ble gjort ved at 150 ml helblod ble fjernet ved flebotomi, etterfulgt av en trappetrinnsprotokoll til utmattelse på ergometersyssel. Etter nitti minutters hvile ble samme protokoll på ergometersyssel gjennomført etter en flebotomi av ytterligere 300 ml helblod. $\dot{V}O_{2maks}$, \dot{Q}_{maks} , BV og andre relevante fysiologiske variabler ble målt i forbindelse med hver test, og resultatene sammenliknet med en kontrolldag hvor samme variabler ble målt uten manipulasjoner av BV.

1.1 Problemstillinger

- Vil $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks} kunne opprettholdes på samme nivå som på kontrolldagen umiddelbart etter flebotomi av 150 ml helblod?
- Vil flebotomi av 150 ml kunne kompenseres for, mens et større akutt blodtap på 450 ml føre til en nedgang i $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks} ?

2. Teori

2.1 *Oksygenopptak: veien fra lungene til muskulaturen*

Muskelceller er avhengig av O₂ for å kunne utnytte mest mulig av energien i næringsstoffer. O₂ er en essensiell sluttkomponent i den oksidative fosforyleringen i cellenes mitokondrier, en prosess som har til hensikt å resyntetisere adenosintrifosfat (ATP) og dermed lagre energi i en lett tilgjengelig form som cellene kan benytte seg av (Widmaier et al., 2013). En viss energiomsetning foregår til enhver tid i alle kroppens celler, som dermed forutsetter en konstant tilførsel av O₂. Ved fysisk aktivitet vil hastigheten på energiomsetningen øke sammenliknet med i hvile, i hovedsak grunnet et økt behov for ATP i muskelcellene som skal skape kontraktile kraft. Oksygenopptaket ($\dot{V}O_2$) kan som en konsekvens øke fra typiske hvileverdier på 150-300 ml · min⁻¹ eller 2-5 ml · kg⁻¹ · min⁻¹ (McArdle et al., 2014), til godt over 5000 ml · min⁻¹ eller 70 ml · kg⁻¹ · min⁻¹ hos utholdenhetstrenerdividider ved maksimale arbeidsbelastninger (Joyner & Coyle, 2008; Saltin & Astrand, 1967). Slike drastiske økninger i kroppens oksygenbehov krever en oppjustering av diverse fysiologiske prosesser som har til hensikt å øke oksygentilførselen og -ekstraksjonen, og dermed $\dot{V}O_2$ (McArdle et al., 2014; Widmaier et al., 2013).

2.1.1 Gassutvekslingen i lungene

O₂ som skal tas opp av cellene vil innledningsvis pustes inn i lungeblærene (alveoler) fra atmosfærisk luft. Denne ventilasjonen opprettholder et partialtrykk av O₂ i alveolene (PAO₂) som sørger for å drive en diffusjon av O₂ fra alveolene til blodet i lungenes kapillærer (kroppens minste blodårer). Karbondioksid (CO₂) i lungekapillærene, et produkt av energiomsetningen i ulike celler, diffunderer motsatt vei grunnet et høyere partialtrykk i blodet sammenliknet med i alveolene (McArdle et al., 2014). Den totale diffusjonskapasiteten for O₂ fra lunger til blod bestemmes av bl.a. PAO₂, tykkelsen på alveol- og kapillærmembranen som O₂ skal diffundere over, og lungekapillærenes volum (Hsia, 2002; West, 2009). En fullstendig diffusjon av O₂ oppnås når PAO₂ og partialtrykket av O₂ i blodet (PaO₂) rekker å nå en likevekt (ekvilibrium) før blodet har passert området for gassutveksling. I hvile er PAO₂ normalt på ~100 mmHg, et trykk som regnes som tilstrekkelig for å oppnå tilnærmet ekvilibrium når blodet passerer alveolene, hos et menneske med friske lunger (Collins, Rudenski, Gibson, Howard, & O'Driscoll, 2015).

Ved fysisk aktivitet vil blodet i lungekapillærene passere alveolene raskere grunnet høyere \dot{Q} , og dermed medføre mindre tid til en fullstendig oksygendiffusjon fra alveolene til blodet. En god matching av ventilasjonen (lufttilførselen) og perfusjonen (blodtilførselen) til alveolene blir av denne grunn enda viktigere under arbeid. For å sørge for dette vil ventilasjonsfrekvensen og lungekapillærenes volum øke, og dermed henholdsvis PAO_2 og perfusjon i lungekapillærer. I tillegg til dette vil flere lungekapillærer bli rekruttert, som sammen med det økte volumet skaper et større overflateareal tilgjengelig for diffusjon og en økning av tiden røde blodceller (erytrocytter) bruker på å passere lungekapillærene (MTT; mean transit time) (Hsia, 2002; R. L. Johnson, Spicer, Bishop, & Forster, 1960; Stickland, Lindinger, Olfert, Heigenhauser, & Hopkins, 2013).

En fullstendig diffusjon av O_2 antas å ta kun ~250 ms, sammenliknet med en MTT på normalt ~400 ms ved intensiv fysisk aktivitet (McArdle et al., 2014). Kapasiteten til respirasjonssystemet til friske mennesker er derfor tradisjonelt sett ment å være mer enn god nok for å levere tilstrekkelig O_2 selv ved maksimalt arbeid (Dempsey & Johnson, 1992). Hos noen godt kondisjonstreinte individer forekommer det derimot tilfeller hvor MTT er svært kort grunnet høyt \dot{Q}_{maks} , en situasjon som kan forårsake treningsindusert arteriell hypoksemi (nedsatt oksygenmetning i arterielt blod) (Nielsen, 2003; Prefaut, Durand, Mucci, & Caillaud, 2000; Stickland et al., 2013).

2.1.2 Blodets oksygenbærende kapasitet

Blodet består hovedsakelig av erytrocytter som inneholder det oksygenbærende proteinet hemoglobin (Hb), ekstracellulær væske (blodplasma), hvite blodceller (leukocytter) og blodplater (trombocytter) (Sand, Sjaastad, & Haug, 2014). Hematokrit (Hct) er andelen av totalt BV som erytrocyttene står for, og ligger normalt på 40-45 % hos menn med noe lavere verdier for kvinner (Joyner & Casey, 2015). Blodplasma utgjør på sin side rundt 50-55 % av BV, og leukocytter og trombocytter ca. 1 %. Mesteparten av oksygenet som diffunderer over i blodbanen fra alveolene danner en reversibel binding med Hb, og fraktes på denne måten til cellene når hjertet pumper blod til de mer perifere delene av kroppen. En liten andel O_2 fraktes fritt oppløst i blodplasma (McArdle et al., 2014; Sand et al., 2014).

Hct og hemoglobinkonsentrasjonen i blodet ([Hb]) er avgjørende for hvor mye O₂ som kan leveres til cellene per volumenhet av blod. [Hb] er normalt på ~15 g · dl⁻¹ hos menn og ~14 g · dl⁻¹ hos kvinner, hvor hvert gram har en maksimal bærekapasitet på 1,34 ml O₂ (McArdle et al., 2014). Omtrentlig 0,3 ml O₂ · dl⁻¹ fraktes fritt oppløst i blodplasma, som gjør at oksygenkonsentrasjonen i arterielt blod (CaO₂) normalt sett har en verdi på 185-205 ml O₂ · l⁻¹ i hvile avhengig av bl.a. kjønn (Joyner & Casey, 2015; Mairbäurl, 2013). Oksygensaturasjonen av Hb i arterielt blod (SaO₂; prosentandelen av total mengde Hb i arterielt blod som har O₂ bundet til seg) er derimot ikke 100 % under normale forhold, men ligger vanligvis på rundt 98 % (Joyner & Casey, 2015). Dette er en konsekvens av forholdet mellom PaO₂ og SaO₂, hvor PaO₂ er drivkraften for bindingen av O₂ til Hb. Et PaO₂ på 100 mmHg er kun tilstrekkelig til å danne en SaO₂ på ~98 %. Videre økninger i PaO₂ innenfor normale fysiologiske rammer vil heller ikke medføre en stort høyere saturasjon, grunnet det sigmoide forholdet mellom PaO₂ og SaO₂ som innebærer en utflating av SaO₂ allerede ved et PaO₂ på 70-90 mmHg (Collins et al., 2015; Mairbäurl, 2013; McArdle et al., 2014).

Under fysisk aktivitet vil [Hb], Hct og CaO₂ kunne endre seg på flere måter. Reduksjoner i plasmavolum kan oppstå grunnet økt blodtrykk i kapillærene som forårsaker større filtrasjon av blodplasma fra blodbanen til interstitiell væske, samt av svetting eller dehydrering. Konsekvensene av dette er en økning i [Hb] og CaO₂ siden volumet av røde blodceller (RBCV) forblir uendret i motsetning til plasmavolumet. [Hb] og CaO₂ kan øke med over 10 % fra hvile til maksimalt arbeid (Gore et al., 1996; Sjogaard & Saltin, 1982), som da medfører en økt oksygenleveranse per liter arterielt blod (Convertino, 1987; Mairbäurl, 2013). Videre kan det ved både submaksimale og maksimale intensiteter ofte observeres en lavere SaO₂ enn i hvile, hvor noen friske individer kan vise verdier under 95 %. En av hovedgrunnene til dette er som tidligere beskrevet en treningsindusert arteriell hypoksemi ved kortere MTT hos individer med svært høy \dot{Q}_{maks} , som gjør at diffusjonshastigheten til O₂ fra alveolene til lungekapillærene er utilstrekkelig for en fullstendig diffusjon (ventilasjon-/perfusjon-mismatch) (Nielsen, 2003; Prefaut et al., 2000). Lavere SaO₂ ved økende arbeidsbelastning kan også være en konsekvens av en redusert bindingsevne mellom Hb og O₂ som forekommer ved lavere pH, høyere CO₂-konsentrasjon og høyere temperatur i blodet, et fenomen kalt Bohr-effekten (McArdle et al., 2014; Mortensen et al., 2005).

Det er viktig å merke seg at den totale oksygenbærende kapasiteten til blodet i de overnevnte tilfellene forblir uendret. Dette er en variabel som avgjøres av hemoglobinmassen (et individs totale mengde Hb), som ikke blir påvirket av lavere saturering eller reduksjoner i plasmavolumet (Schmidt & Prommer, 2010). Ved reduksjoner i CaO_2 og [Hb] kan samme oksygenleveranse per tidsenhet dermed opprettholdes dersom \dot{Q} øker tilstrekkelig, og samme $\dot{V}\text{O}_2$ kan oppnås dersom oksygenekstraksjonen og/eller \dot{Q} øker (Kanstrup & Ekblom, 1982, 1984; Warburton et al., 1999a). Hemoglobinmassen korrelerer også sterkere med $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$, som er svært avhengig av nettopp oksygenleveransen, enn det BV eller [Hb] gjør (Kanstrup & Ekblom, 1984). For å vurdere endringer i $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ som en konsekvens av endringer i BV er det derfor viktig å også ta med i betraktningen endringer i hemoglobinmassen, i tillegg til \dot{Q} og CaO_2 (Schmidt & Prommer, 2010).

2.1.3 Hjertets minuttvolum

Leveranse av blod med O_2 og næringsstoffer til muskelcellene blir sørget for av hjertet, som alltid kontraherer med en viss frekvens slik at blodet pumpes gjennom kroppens to kardiovaskulære systemer: det lille og det store kretsløpet (Sand et al., 2014). I det store kretsløpet mottar hjertets venstre forkammer (atrium) oksygenrikt blod fra lungevenene og leverer dette videre til venstre hjertekammer (ventrikkel), som pumper blodet videre i kretsløpet til bl.a. muskulatur og indre organer. Blodet fraktes deretter via vener tilbake til høyre atrium som en konsekvens av hjertets pumpearbeid, samt av lungenes respiratoriske volumendringer som skaper en pumpeeffekt på venene i overkroppen (respirasjonspumpen) (Sand et al., 2014). Ved bevegelse, og spesielt under fysisk arbeid som involverer bruk av underekstremitetene, vil også kontraksjonsaktivitet i skjelettmuskulatur rundt venene i stor grad bidra til den venøse tilbakestrømmingen av blod til hjertet (muskel-vene-pumpen) (McArdle et al., 2014). I det lille kretsløpet leverer høyre atrium oksygenfattig blod til høyre ventrikkel, som så pumper dette til lungekapillærene hvor O_2 tas opp og CO_2 avgis til alveolene, og videre tilbake til venstre atrium (McArdle et al., 2014; Widmaier et al., 2013).

Det totale volumet av blod som leveres til de to kretsløpene per minutt bestemmes av \dot{Q} , som videre er produktet av HF og SV. I hvile har gjennomsnittsindividet et \dot{Q} på $\sim 5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ som et resultat av en HF på 60-70 slag $\cdot \text{min}^{-1}$ og et SV på 60-70 ml, men dette vil variere noe basert på faktorer som kroppsstørrelse og kjønn (Joyner & Casey, 2015;

McArdle et al., 2014). Tilpasninger som medfører økninger i SV regnes som de mest signifikante når det kommer til kardiovaskulære tilpasninger til kondisjonstrening. Slike tilpasninger gjør det mulig å levere samme \dot{Q} med en redusert HF i hvile, og et høyere SV_{maks} ved maksimalt arbeid som da medfører et høyere \dot{Q}_{maks} (McArdle et al., 2014).

Et utrent individ vil normalt ha et SV_{maks} på ~ 100 ml (Joyner & Casey, 2015; Åstrand, Cuddy, Saltin, & Stenberg, 1964), sammenliknet med eliteutøvere i utholdenhetsidretter som har vist verdier opp mot og over 200 ml (Ekblom & Hermansen, 1968). Da konsensus er at den maksimale hjertefrekvensen (HF_{maks}) ikke endres med trening, dog med noen indikasjoner på små reduksjoner (Lester, Sheffield, Trammell, & Reeves, 1968; Whyte, George, Shave, Middleton, & Nevill, 2008), er det økningene i SV_{maks} som muliggjør et økt \dot{Q}_{maks} ved trening (Joyner & Casey, 2015). Gjennomsnittsindividet har gjerne et \dot{Q}_{maks} på ~ 20 liter, men dette vil variere som en konsekvens av samme faktorer som nevnt for SV. Ved utholdenhet- og kondisjonstrening over tid kan \dot{Q}_{maks} øke til over 30 liter hos godt trente utøvere (Joyner & Casey, 2015), med noen individer som demonstrerer verdier på over $40 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ på grunn av deres kroppsstørrelse, genetik og trening (Ekblom & Hermansen, 1968).

2.1.4 Muskulaturens oksygenekstraksjon

Det oksygenrike blodet i lungekapillærene samles i lungevener og dreneres direkte til hjertet. Venstre ventrikkelpumper så blodet videre gjennom systemiske arterier, arterioler og frem til vevets kapillærer. I de perifere kapillærene kan O_2 diffundere fra Hb i erytrocyttene, via blodplasma og inn i cellene, hvor det forbrukes i mitokondrienes energiomsetning (Widmaier et al., 2013). Mengden O_2 per liter kapillærblod som teoretisk sett kan ekstraheres fra blodbanen av muskulaturen, blir først og fremst bestemt av forskjellen i partialtrykk av O_2 (PO_2) i mitokondriene og i kapillærene (Wagner, 1992). På samme måte som ved gassutveksling i lungene vil diffusjonsprosessen fortsette mot et ekvilibrium mellom disse to partialtrykkene (McArdle et al., 2014).

Oksygenekstraksjonen kan uttrykkes som forskjellen i CaO_2 i arterielt sammenliknet med mikset venøst blod ($a\bar{v}-O_{2\text{diff}}$; arteriovenøs oksygendifferanse), eller som prosentandelen av CaO_2 som blir ekstrahert. I hvile er normalt PO_2 på ~ 40 mmHg ved slutten av kapillærene og noe lavere i cellene (Joyner & Casey, 2015; McArdle et al.,

2014), en differanse som medfører en oksygenekstraksjon på ~25 % tilsvarende en $\bar{a}\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ på ~50 ml · l⁻¹. Resterende O₂ (~75 %) forblir i venøst blod, som med andre ord utgjør en stor reservekapasitet for oksygenekstraksjon (Joyner & Casey, 2015; McArdle et al., 2014). Under fysisk arbeid vil den økte energiomsetningen føre til at mer O₂ forbrukes i muskelcellene, og mitokondrielt PO₂ faller. Større mengder O₂ ekstraheres derfor fra blodbanen og $\bar{a}\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ øker (McArdle et al., 2014). Ved høye intensiteter vil oksygenekstraksjonen ha økt betraktelig fra hvile, hvor verdier på ~75 % (Joyner & Casey, 2015; Roca et al., 1992) og over 90 % (Calbet et al., 2005) kan sees hos henholdsvis utrente og godt trente individer ved maksimalt arbeid.

Mengden O₂ som kan bli tatt opp fra blodbanen ved fysisk arbeid er antatt å være avhengig av flere faktorer (Skattebo, Calbet, Rud, Capelli, & Hallen, 2020b).

Vasodilatasjon av arterioler som leder til muskulaturen vil føre til økt blodgjennomstrømning og dermed tilrettelegge for at større mengder O₂ kan tas opp per tidsenhet (McArdle et al., 2014). Betydningen blodtilførselen til muskulaturen har for oksygenekstraksjonen tydeliggjøres under arbeid med mindre muskelmasse, som ved ettbeins kneekstensjoner. I slike situasjoner vil en større andel av \dot{Q} kunne bli distribuert til arbeidende muskulatur sammenliknet med helkroppsarbeid (Calbet et al., 2004), og konsekvensen er et høyere $\dot{V}\text{O}_2$ per kg muskelmasse (Cardinale et al., 2019).

Kapillærtettheten i muskulaturen er også regnet som viktig for oksygenekstraksjonen, da et større kapillærnettverk øker MTT i muskulaturen og derfor tiden tilgjengelig for diffusjon av O₂, i tillegg til at det totale arealet tilgjengelig for gassutveksling øker (Andersen & Henriksson, 1977; Coyle, 1995). Videre er økt oksidativ kapasitet i muskelcellene, grunnet større mitokondrietetthet og høyere konsentrasjon av oksidative enzymer, antatt å kunne bidra til økninger i oksygenekstraksjonen (Lundby, Montero, & Joyner, 2017; Rud, Foss, Krustrup, Secher, & Hallén, 2012; Skattebo et al., 2020b).

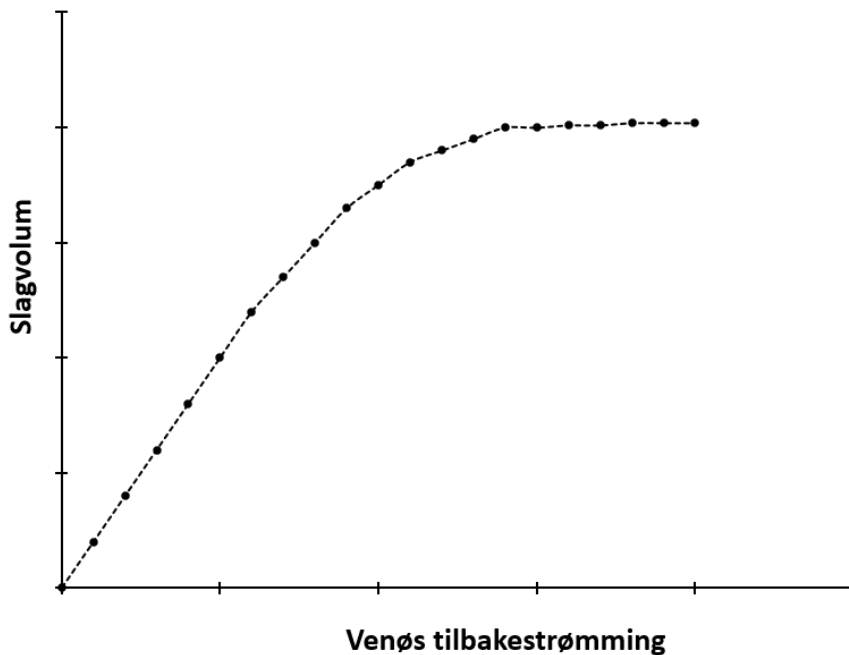
2.2 Blodvolumets betydning for \dot{Q}_{maks}

Et tilstrekkelig ettergivende hjerte med et stort innvendig ventrikkelvolum og en elastisk hjertepose er viktig for å kunne oppnå et høyt \dot{Q}_{maks} (Arbab-Zadeh et al., 2014; Levine, Lane, Buckey, Friedman, & Blomqvist, 1991). Et høyt BV som kan skape en rask og stor fylling av ventriklene er derimot en forutsetning for å kunne utnytte disse morfologiske faktorene i hjertet, og regnes derfor som en bestemmende faktor for \dot{Q}_{maks} og konsekvensielt den maksimale oksygenleveransen (Schmidt & Prommer, 2010).

Utholdenhet- og kondisjonstrening medfører et større BV grunnet en økning i både plasmavolum og RBCV, hvor plasmavolumøkningen dominerer i den første fasen når utrente individer gjennomfører kondisjonstrening (Convertino, 2007; Sawka et al., 2000). Kondisjonstrening kan også påvirke SV_{maks} ved å forårsake økninger i venstre ventrikkels muskelmasse og volum (Morganroth, Maron, Henry, & Epstein, 1975; Skattebo et al., 2020a; Spence et al., 2011)

Betydningen BV har for \dot{Q}_{maks} er blitt demonstrert ved flere anledninger hvor akutte endringer i BV har ført til direkte endringer i \dot{Q}_{maks} (Birnbaum et al., 2006; Kanstrup & Ekblom, 1982; Krip et al., 1997). Det er også et gjennomgående funn at eliteutøvere i utholdenhet- og kondisjonsidretter, en populasjon karakterisert av et høyere BV enn normalt, har klart høyere \dot{Q}_{maks} enn utrente (Ekblom & Hermansen, 1968; Krip et al., 1997; Lundby et al., 2008). Videre demonstrerte Martino, Gledhill, & Jamnik (2002) at en gruppe utrente individer med unormalt høyt \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}O_{2maks}$ sammenliknet med en gjennomsnittlig kontrollgruppe, hadde et (muligens genetisk) unormalt høyt BV.

Økninger i BV vil føre til en økt venøs tilbakestrømming av blod til hjertet, som muliggjør en raskere passiv fylling av ventriklene i hjertets hvilefase (diastole). Dette skaper et økt endediastolisk volum (EDV; volumet av blod i en ventrikkel ved slutten av hjertets diastole), som dermed tilrettelegger for at en større mengde blod kan pumpes ut i det påfølgende hjerteslaget. Et økt EDV vil samtidig skape mer strekk på hjertemuskelcellene som da vil havne nærmere sin optimale lengde for kraftutvikling, en mekanisme som kalles Frank-Starling-mekanismen (Noble, 1978; Sequeira & van der Velden, 2015). Konsekvensen av at hjertet oppnår et større EDV er dermed en økning i SV både i hvile og ved maksimale intensiteter (Hellsten & Nyberg, 2015; Krip et al., 1997). Dersom økninger i SV ved blodvolummanipulasjoner forekommer uten reduksjoner i CaO_2 , som i tilfeller med samtidige økninger i plasmavolum og hemoglobinmassen, vil konsekvensen være en økt oksygenleveranse ved maksimale intensiteter og sannsynligvis en økt $\dot{V}O_{2maks}$ (Bassett & Howley, 2000; Schmidt & Prommer, 2010). Reduksjoner i BV er i tråd med Frank-Starling-mekanismen antatt å kunne medføre motsatt effekt, med andre ord forårsake et lavere \dot{Q}_{maks} (Coyle, Hemmert, & Coggan, 1986).



Figur 1: Frank-Starling-kurven. Illustrasjon basert på McArdle et al. (2014), Noble (1978) og Sequeira & van der Velden (2015).

2.2.1 Effekt av manipulasjoner av BV på \dot{Q}_{maks} og oksygenleveranse

BV kan økes eller reduseres som et resultat av henholdsvis trening eller inaktivitet over tid, og slike endringer kan studeres i sammenheng med \dot{Q}_{maks} (Convertino, 2007).

Direkte manipulasjoner av BV er en annen metode for å undersøke betydningen BV har for \dot{Q}_{maks} , og gjør det mulig å studere de mer akutte effektene endringer i BV har på kardiovaskulære variabler og prestasjon. Slike manipulasjoner kan innebære økninger eller reduksjoner i plasmavolum, RBCV eller begge deler, og effekten dette har på \dot{Q}_{maks} og oksygenleveransen vil kunne variere basert på hvilke av disse manipulasjonene som gjøres, da de påvirker CaO_2 i ulik grad (Kanstrup & Ekblom, 1982, 1984).

Akutte reduksjoner i BV vil aktivere mekanismer som forsøker å gjenopprette BV ved å overføre vevsvæske til blodbanen, og en slik plasmavolumekspansjon kan gjenopprette BV til normalverdier allerede innen 24-48 timer (Calbet, Lundby, Koskolou, & Boushel, 2006; Meurrens et al., 2016). På den andre siden vil akutte økninger i BV medføre en gradvis plasmavolumsreduksjon ved å flytte mer blodplasma ut av blodbanen (Buick et al., 1980; Spriet et al., 1986). Den umiddelbare effekten av reduksjoner og økninger i kun plasmavolum er en henholdsvis konsentrasjon (hemokonsentrasjon) og fortynning (hemodilusjon) av [Hb] og dermed CaO_2 , da

hemoglobinmassen forblir uendret av slike manipulasjoner (Calbet et al., 2006; Schmidt & Prommer, 2010). Denne typen endringer i blodets sammensetning og volum kan derfor påvirke \dot{Q}_{maks} via sin effekt på BV, men medfører ikke nødvendigvis endringer i oksygenleveransen da en reduksjon i \dot{Q} kan kompenseres for av økt CaO_2 og vice versa, selv ved maksimale intensiteter (Hill et al., 2013; Mier et al., 1996).

Manipulasjoner av BV som medfører endringer i RBCV og dermed hemoglobinmassen har et større potensial for å påvirke oksygenleveransen sammenliknet med kun plasmavolumendringer, som demonstrert av Kanstrup & Ekblom (1982), Kanstrup & Ekblom (1984) og Mier et al. (1996). Dette antas å være en konsekvens av at endringer i RBCV vil kunne utøve to separate effekter på oksygenleveransen ved maksimale intensiteter; 1) endringer i RBCV medfører potensielt endringer i \dot{Q}_{maks} via Frank-Starling-mekanismen, og 2) hemokonsentrasjon eller -dilusjon vil gradvis endre CaO_2 og dermed oksygenleveransen per liter blod (Calbet et al., 2006; Schmidt & Prommer, 2010). Bonne et al. (2014) og Montero et al. (2015) demonstrerte denne effekten ved flebotomi av 360 – 380 ml helblod, som medførte signifikante reduksjoner i \dot{Q}_{maks} og hemoglobinmassen, og dermed oksygenleveransen ved maksimale intensiteter.

2.3 Maksimalt oksygenopptak

Et individs maksimale oksygenopptak er det maksimale volumet av O_2 som kan tas opp og forbrukes per tidsenhet (McArdle et al., 2014). $\dot{V}O_{2maks}$ regnes som en av de viktigste prestasjonsbestemmende faktorene i de typiske utholdenhet- og kondisjonsidrettene, hvor en høy aerob energiomsetning kreves for å forflytte seg raskest mulig mellom to punkter (Bassett & Howley, 2000; Joyner & Coyle, 2008). Variablene i Ficks likning og deres begrensende faktorer er avgjørende for et individs $\dot{V}O_{2maks}$:

$$\dot{V}O_2 (\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}) = \dot{Q} (\text{l} \cdot \text{min}^{-1}) \cdot a\bar{v} O_{2diff} (\text{ml} \cdot \text{l}^{-1})$$

(Levine, 2008; McArdle et al., 2014)

Ficks likning beskriver hvordan oksygenopptaket kan kalkuleres basert på kunnskap om mengden blod som leveres til et spesifikt vev eller kroppen totalt (\dot{Q}), og hvor mye av O_2 i dette blodet som utnyttes av cellene ($a\bar{v}-O_{2diff}$) (McArdle et al., 2014). $\dot{V}O_{2maks}$

bestemmes derfor av \dot{Q}_{maks} og maksimal $a\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$, som igjen er avhengig av både sentrale og perifere faktorer som bl.a. RBCV, plasmavolum, [Hb], muskelcellenes mitokondrietthet og kapillærnettverket (Lundby et al., 2017). Muskulaturen ser derimot ut til å ha en maksimal evne til å forbruke O_2 som langt overgår den maksimale oksygenleveransen til et trent individ ved helkroppsarbeid, og de sentrale faktorene som bestemmer oksygenleveransen er således ment å være mest begrensende for $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ (Bassett & Howley, 2000; Schmidt & Prommer, 2010).

Oksygenleveransen bestemmes av [Hb] og \dot{Q} , men da [Hb] ikke endres nevneverdig av utholdenhet- og kondisjonstrening, regnes \dot{Q}_{maks} som den avgjørende faktoren for den maksimale oksygenleveransen (Levine, 2008; Lundby et al., 2017). Det faktum at BV typisk øker ved kondisjonstrening, men [Hb] forblir uendret, forutsetter dog en samtidig økning i hemoglobinmassen, en tilpasning som da både opprettholder CaO_2 og bidrar til økninger i BV (Sawka et al., 2000; Schmidt & Prommer, 2010). $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ er også naturligvis avhengig av hvert av leddene som tar del i transporten av O_2 fra luften til muskelcellenes mitokondrier, og endringer i både perifere og sentrale faktorer vil kunne forårsake endringer i $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ (Wagner, 1996). Under normale fysiologiske rammer antas det allikevel at hjertets leveranse av oksygenrikt blod står for nærmere 75 % av begrensningene for et individs $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$, hvorav de resterende 25 % bestemmes av perifere faktorer (Bassett & Howley, 2000; di Prampero, 2003).

2.3.1 Blodvolumets betydning for $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$

Via sin innvirkning på SV_{maks} i tråd med Frank-Starling-mekanismen, og dermed på den maksimale oksygenleveransen, er BV en viktig faktor for $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ (Joyner & Casey, 2015; Levine et al., 1991). Økninger i BV er en av de mest tydelige fysiologiske tilpasningene til utholdenhet- og kondisjonstrening, og er regnet som en svært viktig faktor for økt $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ og prestasjon i aerobe idretter (Hellsten & Nyberg, 2015; Sawka et al., 2000). Tilpasninger i BV som en følge av kondisjonstrening over tid foregår som en omtrentlig like stor økning i RBCV og plasmavolum som kombinert øker oksygenleveransen (Sawka et al., 2000). Endringer i BV som ikke innebærer endringer i RBCV vil derimot ikke nødvendigvis ha noen effekt på $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$, da hemoglobinmassen, og dermed ofte oksygenleveransen, forblir uendret (Calbet et al., 2006; Schmidt & Prommer, 2010).

Kanstrup & Ekblom (1982, 1984) undersøkte effekten av plasmaekspansjon på $\dot{V}O_{2\text{maks}}$, og fant ingen endring til tross for en økning i BV på 13 – 17 %. Liknende funn er blitt gjort både hos elitesyklister (Warburton et al., 1999a) og moderat trente (Mier et al., 1996). En plasmadonasjon på 700 ml førte heller ikke til en signifikant endring i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ hos deltakerne til Hill et al. (2013). Disse studiene viser hvordan en endring i BV *per se* ikke behøver å ha en effekt på $\dot{V}O_{2\text{maks}}$, da oksygenleveransen kan være upåvirket grunnet omvendt proporsjonale endringer i [Hb] og \dot{Q}_{maks} i tilfellene hvor RBCV og hemoglobinmassen ikke endres (Calbet et al., 2006; Schmidt & Prommer, 2010). Effektene av plasmavolumendringer på $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ er allikevel noe mer nyansert, da det finnes indikasjoner på at utrente kan oppnå økninger i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ som en følge av plasmavolumekspansjon (Coyle, Hopper, & Coggan, 1990; Krip et al., 1997). En hypotese for hvorfor dette forekommer er at denne populasjonen er lengre unna en diastolisk reservekapasitet sammenliknet med bedre trente individer, illustrert ved at de befinner seg på den brattere delen av Frank-Starling-kurven (Gledhill, Warburton, & Jamnik, 1999) (Figur 1). En plasmavolumekspansjon kan derfor øke \dot{Q}_{maks} i så stor grad at til tross for den samtidige reduksjonen i [Hb] blir summen en økt oksygenleveranse og $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Warburton, Gledhill, & Quinney, 2000).

Manipulasjoner av BV som innebærer endringer i hemoglobinmassen vil ha et større potensial for å påvirke $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ grunnet effekten på både \dot{Q}_{maks} og CaO_2 . En standard bloddonasjon er i flere studier vist å redusere $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ i dagene etter (Birnbbaum et al., 2006; Gordon et al., 2014; Judd, Cornish, Barss, Oroz, & Chilibeck, 2011), og flebotomi av 350-400 ml helblod har vist reduksjoner i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ direkte etter blodtapet (Bonne et al., 2014; Montero et al., 2015). Økt BV som en følge av re-infusjon av helblod eller pakkede erytrocytter (PRBC) forårsaker tydelig en økt $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Buick et al., 1980; Spriet et al., 1986), men hovedårsaken til dette ser ut til å være et resultat av en høyere CaO_2 og dermed en økning i $\bar{a}\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$, fremfor en økning i BV og \dot{Q}_{maks} (Solheim, Bejder, Breenfeldt Andersen, Morkeberg, & Nordsborg, 2019).

3. Metode

3.1 Deltakere

Femten mannlige deltakere i alderen 18 – 35 år ble rekruttert til prosjektet. Inklusjonskriterier var normalt blodtrykk (>100/60 mmHg og <140/90 mmHg), og ingen kontraindikasjoner mot fysisk aktivitet. Av de femten rekrutterte personene var det frafall av to grunnet årsaker som ikke var relatert til prosjektet, og totalt tretten deltakere gjennomførte alle testene. Kun resultatene til disse tretten ble derfor inkludert i dataanalysen. Deres karakteristikk er beskrevet i Tabell 1.

Tabell 1: Deltakernes karakteristikk. Data ble registrert på screening-/tilvenningsdag med unntak av én deltaker hvor verdier fra kontrolldagen ble brukt. Data er presentert som gjennomsnitt ± SD. n = 13.

Variabel	Gjennomsnitt ± SD
Alder (år)	27 ± 4
Høyde (cm)	179 ± 7
Kroppsmasse (kg)	75 ± 7
$\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	62 ± 8
SBP (mmHg)	127 ± 9
DBP (mmHg)	75 ± 4

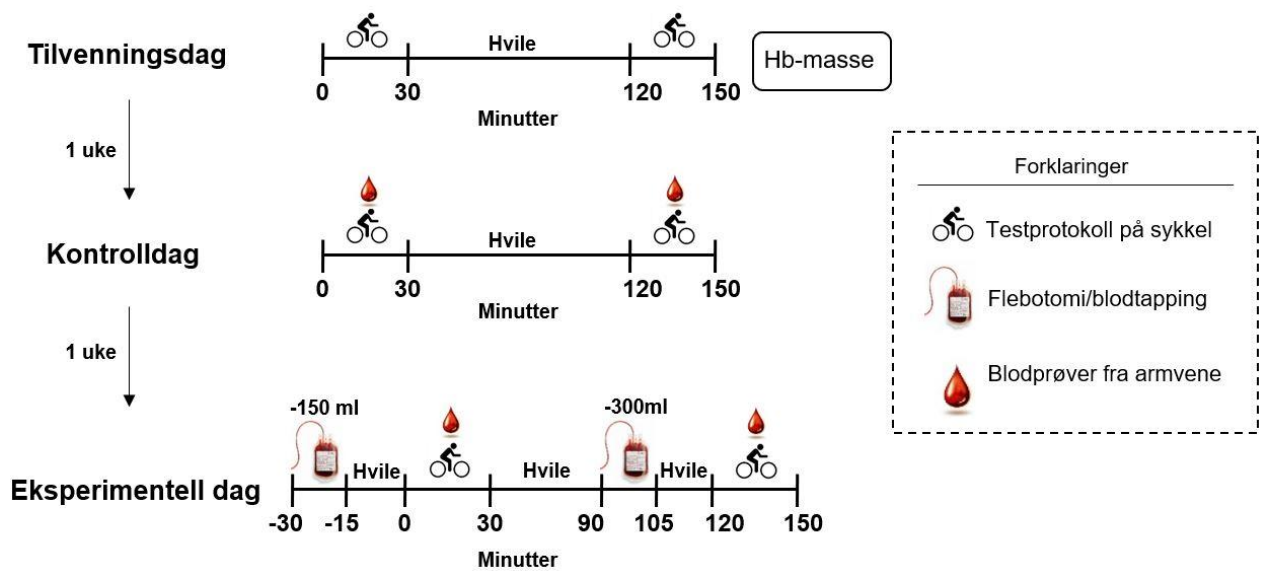
$\dot{V}O_{2\text{maks}}$; maksimalt oksygenopptak, SBP; systolisk blodtrykk, DBP; diastolisk blodtrykk.

Rekrutteringen av deltakerne ble gjort ved hjelp av informasjonsmøter, invitasjon til deltakelse via e-post og sosiale medier, og plakater. Samtlige deltakere mottok et informasjonsskriv med detaljert beskrivelse av prosjektet, og skrev under på en erklæring om informert samtykke i forkant av datainnsamlingen. Før oppstart ble prosjektet godkjent av Norges idrettshøgskoles lokale etiske komité (referansenummer 100-290819) og Norsk senter for forskningsdata (NSD, referansenummer 418763).

3.2 Design

Prosjektet ble designet som et kontrollert eksperiment med repeterte målinger, hvor deltakerne fungerte som sin egen kontroll. Deltakelsen innebar tre oppmøter over tre uker på Norges idrettshøgskole med varighet på 4 timer per gang, fra klokken 08:00 til 12:00 eller fra klokken 13:00 til 17:00. Det ble tilstrebet at deltakeren møtte opp på samme ukedag og klokkeslett på hver av de tre oppmøtene. Første oppmøte var en

screening-/tilvenningsdag hvor hele testprosedyren på ergometersykkel ble gjennomført to ganger med nitti minutters mellomrom fra slutt av første test til start av andre (henholdsvis *Test 1_{screen}* og *Test 2_{screen}*). Testene bestod av tre submaksimale belastninger og en trappetrinnsprotokoll til utmattelse hvor $\dot{V}O_2$, HF, SV, \dot{Q} , og laktatkonsentrasjonen i kapillærblod ($[La^-]$) ble målt underveis i testene. I tillegg ble hemoglobinmassen målt på slutten av testdagen. Andre oppmøte var kontrolldagen hvor samme tester på ergometersykkel med de samme målingene ble gjennomført med like prosedyrer (henholdsvis *Test 1_{kontroll}* og *Test 2_{kontroll}*), men med justeringer i de submaksimale belastningene brukt på screeningdagen hvor dette var nødvendig. Denne dagen ble det også satt inn en veneflon i en armvane som ble benyttet til å ta repeterte blodprøver for analyse av [Hb] og Hct. Tredje oppmøte var den eksperimentelle dagen, hvor nøyaktig samme testprosedyrer og målinger som på kontrolldagen ble gjennomført. I forkant av den første sykkeltesten (*Test 1-150 ml*) gjennomgikk deltakerne en flebotomi på 150 ml helblod. Før den andre sykkeltesten (*Test 2-450 ml*) gjennomgikk de en ytterligere flebotomi på 300 ml helblod, som da medførte en total blodtapping på 450 ml før *Test 2-450 ml*. *Test 1_{kontroll}* ble dermed kontrollen til *Test 1-150 ml*, og *Test 2_{kontroll}* kontrollen til *Test 2-450 ml*. Væskeinntak og matinntak ble standardisert på kontrolldagen, og samme inntak ble gjentatt under den eksperimentelle dagen.



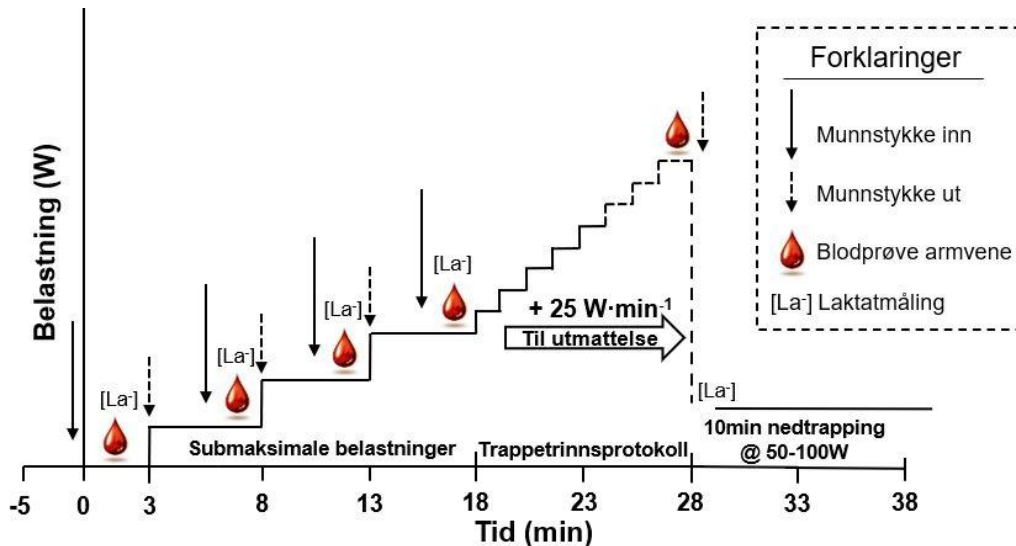
Figur 2: eksperimentelt design.

3.3 Testprotokoller og målemetoder

3.3.1 Testing på ergometersykkel

Deltakerne ble bedt om å unngå tung fysisk aktivitet de siste 24 timene før oppmøte til testing. I forkant av hver test på ergometersykkel ble deltakerens kroppsmasse (Seca 877, Seca, Hamburg, Tyskland) og høyde (Seca stadiometer, Seca, Hamburg, Tyskland) målt. Testingen begynte med tre minutters hvilemåling sittende på ergometersykkelen (Lode Excalibur Sport, Groningen, Nederland). Deretter gikk deltakerne direkte over på tre påfølgende submaksimale oppvarmingsbelastninger á fem minutter på ergometersykkelen med en økning på 25-50 W fra første til andre og fra andre til tredje belastning. Intensiteten (W) på de tre submaksimale trinnene ble valgt på screeningdagen basert på deltakerens treningsbakgrunn. På kontrolldagen ble belastningene, om nødvendig, tilpasset basert på screeningdagens resultater med mål om en $[La]$ på under $2,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ på den tredje submaksimale belastningen, og en tid til utmattelse (TTU) på trappetrinnsprotokollen på ~8 minutter. Tråkkfrekvensen på hver submaksimale belastning ble valgt av deltakeren på kontrolldagen, og instruksjoner om å holde tråkkfrekvensen så stabil som mulig innad i hver belastning ble gitt. Høyden på setet og styret samt andre posisjonsinnstillinger på ergometersykkelen ble individuelt tilpasset på kontrolldagen. Samme belastninger, tråkkfrekvenser og sykkelposisjon som på kontrolldagen ble repetert ved testene på den eksperimentelle dagen. Etter hver submaksimale belastning og 1-2 minutter etter utmattelse vurderte deltakerne hvor tungt arbeidet føltes (RPE) på en skala fra 1 til 20, hvor 20 = maksimalt anstrengende (Borg, 1982).

Etter de tre oppvarmingsbelastningene gikk deltakerne direkte over på en trappetrinnsprotokoll, hvor intensiteten på første trinn ble satt som belastningen på tredje submaksimale belastning + 25 W. For hvert minutt ble så belastningen økt med 25 W frem til utmattelse, som ble definert som tidspunktet hvor deltakeren ikke var i stand til å opprettholde en tråkkfrekvens på $\geq 60 \text{ runder} \cdot \text{min}^{-1}$ (RPM). Innen ett minutt etter utmattelse startet deltakeren nedtrappingsprotokollen, som bestod av ti minutter sykling på 50-100 W. På samtlige tester ble deltakeren instruert og jevnlig oppmuntret til å sitte så stabilt med overkroppen som mulig for å forhindre støy i bioimpedansmålingene (metoden for måling av \dot{Q}).



Figur 3: testprotokollen på ergometersyssel. Blodprøver fra armveien ble kun tatt på kontroll- og eksperimentell dag.

3.3.2 Måling av oksygenopptak

Måling av $\dot{V}O_2$ ble gjort over lungene med et automatisk ergospirometrisystem (Oxycon Pro; Jaeger Instr., Wuertzburg, Tyskland). Deltakeren bet over et munnstykke og pustet gjennom en toveis, T-formet ventil som forhindrer gjenpusting av ekspirert luft og sørger for inspirasjon av romluft (Hans Rudolph, Inc., Shawnee, USA). Neseclip ble benyttet for å forsikre at all ventilert luft gikk via munnstykket. Ekspirasjonsluften ble ført videre inn i ergospirometrisystemets miksekammer via en plastslange koblet til ventilen. I miksekammeret blandes ekspirert luft, og en gassanalysator måler her konsentrasjonene av O_2 og CO_2 . Luften går ut av miksekammeret via en turbin som kalkulerer volumet av luft pustet ut.

Gassanalysatoren og volumturbinen ble kalibrert i forkant av testing. Gassanalysatoren ble kalibrert opp mot romluft og en kjent gass inneholdende 15 % O_2 og 6 % CO_2 (AGA Norge, Oslo, Norge), i henhold til brukermanualen. Volumturbinen ble kalibrert manuelt med en håndholdt pumpe med et volum på 3000 ml (Calibration Syringe, modellserie 5530, Hans Rudolph, Inc., Shawnee, USA). Oksygenopptaket ble registrert kontinuerlig under hvilemålingen og trappetrinnsprotokollen, samt gjennom de siste 2,5 minuttene av hver submaksimale belastning. Gjennomsnittlig $\dot{V}O_2$ over 10 sekunder ble registrert, og den høyeste målingen av $\dot{V}O_2$ som et gjennomsnitt av tretti sekunder ble regnet som deltakerens $\dot{V}O_{2maks}$.

3.3.3 Måling av minuttvolum, slagvolum og hjerterefrekvens

\dot{Q} , SV og HF ble målt med et impedans-kardiografi system (PhysioFlow PF05 Lab1, Manatec Biomedical, Macheren, Frankrike) hvor seks elektrokardiogram (EKG)-elektroder (rund, 50 mm, CareFusion, Helsinki, Finland) ble festet på overkroppen til forsøkspersonen. Områdene hvor elektrodene skulle festes ble desinfisert med alkohol, barbert, og deretter skrubbet med EKG-prepareringskrem (Custo Med., Ottobrunn, Tyskland). Elektrodene ble så plassert på forhåndsbestemte punkter i tråd med brukermanualens instruksjoner: en på øvre del av venstre skrå halsmuskel og en nedenfor med en overlapping på ca. 1 cm, en midt på sternum, en på venstre syvende ribbein 2-4 cm lateralt for brystvorten, en 2-3 cm til venstre for ryggraden på samme høyde som processus xiphoideus, og en elektrode direkte nedenfor denne uten overlapping. De seks elektrodene plasseringer på den enkelte deltaker ble skissert i forhold til hud- og anatomiske kjennetegn (f.eks. føflekker og arr) ved bruk av transparente ark på screeningdagen, og fungerte slik som mal for elektrodeplasseringer på de påfølgende testdagene. Deltakeren fikk så ta på en elastisk helsetrøye for å holde kablene fra PhysioFlow Lab1 på plass, som ble koblet på de seks elektrodene i henhold til brukermanualens fargekoder.

For å estimere SV blir det kontinuerlig generert en svak elektrisk strøm mellom elektrodeparet på ryggen og elektrodeparet på halsen. Motstanden den elektriske strømmen må overkomme (elektrisk impedans) på vei mellom de to elektrodeparene registreres, og er avhengig av sammensetningen av de ulike vevene i overkroppen som har ulik elektrisk ledningsevne (Charloux et al., 2000; Richard et al., 2001). Blod representerer en mindre motstand enn annet vev (f.eks. knokler og muskulatur) i overkroppen, noe som medfører en lavere elektrisk impedans under systolen sammenliknet med diastolen. Grunnet dette vil den elektriske impedansen variere i takt med variasjonene i brystkassens blodinnhold under hjertesyklusen, og disse impedansendringene kan dermed brukes til å kalkulere SV. Elektrodene på sternum og ribbein blir benyttet som EKG og oppgir derfor HF, som ganget med SV vil gi hjertets \dot{Q} (Charloux et al., 2000; Richard et al., 2001).

Sittende på sykkelen ble deltakeren instruert i å sitte i ro under oppstart av PhysioFlow Software 2.7.4, programvaren som registrerte verdier for \dot{Q} , SV og HF. De ulike variabelenes verdier ble registrert som 10-sekunders gjennomsnitt via USB-kobling

mellom PhysioFlow Lab1 og datamaskinen (Acer Aspire V5-472P, New Taipei City, Taiwan). Blodtrykk ble målt på høyre overarm med et digitalt blodtrykksapparat (Connex ProBP 3400, Welch Allyn, New York, USA) i forkant av kalibreringen av PhysioFlow Lab1. Kalibreringen ble gjort automatisk av programvaren gjennom totalt tretti hjertesykluser hvor deltakeren satt helt stille på ergometersykkelen. Blodtrykket ble så målt en gang til, hvor så gjennomsnittet av de to blodtrykksmålingene ble ført inn i programvaren som et ledd i kalibreringsprosessen. Registrering av \dot{Q} , SV og HF ble gjort kontinuerlig under hele sykkeltesten, og \dot{Q}_{maks} ble regnet som høyeste verdi som et gjennomsnitt av tretti sekunder. $a\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ ble kalkulert i henhold til Ficks likning, ved å bruke korresponderende verdier for $\dot{V}\text{O}_2$ og \dot{Q} . Oksygenpuls på maksimal intensitet (Maks O_2 -puls) ble kalkulert ved å dividere $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ på HF i det samme tidsrommet. Oksygenpuls (O_2 -puls) er produktet av SV og $a\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$, og kan således fungere som en kontroll av verdiene for SV_{maks} målt med PhysioFlow Lab1.

3.3.4 Måling av blodvariabler

På kontrolldagen og den eksperimentelle dagen ble det i forkant av første test lagt inn en 18-gauge venefflon (BD, New Jersey, USA) i en armvene lokalisert ved albueleddet, anterior side. Venefflonen ble ført inn av en bioingeniør ansatt ved Norges idrettshøgskole. En isotonisk saltvannsløsning (0,9 % natriumklorid) ble brukt til å skylle gjennom venefflonen med jevne mellomrom på testdagene for å forhindre koagulering av blod i plastslangen. Begge dager ble venefflonen benyttet for å ta 3 ml blodprøver (EDTA-rør, BD, New Jersey, USA) under hvilemåling, 4,5 minutter ut i hver submaksimale belastning, samt så nærme tidspunktet for utmattelse som mulig.

Hver blodprøve ble fortløpende analysert to ganger for [Hb] med en blodgassanalysator (ABL-80 FLEX CO-OX, Radiometer, København, Danmark), hvor så gjennomsnittet av målingene ble registrert. Dersom de to måleverdiene var forskjellig med $>0,3 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ ble det gjort en tredje måling som så ble inkludert i utregningen av gjennomsnittet. For å måle Hct ble tre kapillærrør (80 μl , Brand GmbH, Wertheim, Tyskland) fylt med $\sim 50 \mu\text{l}$ blod fra hver blodprøve. Én ende på hvert rør ble tettet med kitt før kapillærrørene ble plassert i en mikrosentrifuge (Haematokrit, Hettich, Tuttlingen, Tyskland), hvorpå de ble sentrifugert ved $12800 \text{ omdreining} \cdot \text{min}^{-1}$ i seks minutter. Hvert kapillærrør ble så analysert for Hct og gjennomsnittet av de tre målingene per blodprøve registrert. Hct

ble til slutt ganget med 0,97 for å ta høyde for en liten mengde blodplasma (~3 %) som antas å forbli blant de røde blodcellene etter sentrifugering (trapped plasma).

[La⁻] ble målt ved hvilemåling, fire minutter ut i hver submaksimale belastning, og ett minutt etter utmattelse. Huden på enten tuppen av langfinger eller pekefinger ble stukket med blodlansett (Accu-Chek Safe-T Pro, Roche Diagnostics, Basel, Sveits) med 2,3 mm dybde. Et 20 µl kapillærrør ble fylt med kapillærblod og deretter lagt og mikset i et 1000 µl eppendorfrør inneholdende hemolyserende væske (EKF Safe Lock reaction tube, EKF Diagnostics, Cardiff, Wales). Eppendorfrøret ble plassert i en laktat- og glukoseanalysator (Biosen C-line GP+, EKF Diagnostics, Cardiff, Wales) som deretter analyserte for [La⁻]. Kalibrering av Biosen C-line GP+ ble gjort med en standardløsning på 12 mmol · l⁻¹ og kontrollert med to testløsninger på 3,02 og 14,56 mmol · l⁻¹ (EKF Diagnostics, Cardiff, Wales). Dette ble gjort to ganger ved oppstart på hver testdag, og deretter automatisk hver time gjennom hele testdagen. Oksygensatureringen av kapillærblod (SpO₂) ble målt med et pulsoksymeter (Masimo SET, Bitmos 901-M, Irvine, USA) plassert på høyre langfinger som et estimat på SaO₂.

3.3.5 Måling av blodvolum

Deltakernes BV ble målt på screeningdagen etter de to testene på ergometersykkel var blitt gjennomført. Dette ble gjort med «den optimaliserte CO-gjenpustningsmetoden» (Schmidt & Prommer, 2005). En blodlansett (Accu-Chek Safe-T Pro, Roche Diagnostics, Basel, Sveits) ble benyttet til kapillærpunktering av deltakerens fingertupp, hvorpå to kapillærrør (55 µl, Radiometer, København, Danmark) ble fylt med blod og analysert for karboksyhemoglobin (HbCO%; andelen av hemoglobin bundet til karbonmonoksid i blodet) og [Hb] på tidligere nevnte blodgassanalysator. Deretter gjenpustet deltakeren 1,2 ml per kilo kroppsvekt med 99,97 % rent karbonmonoksid (CO) (AGA Norge, Oslo, Norge) via et glass-spirometer (Bloodtec GmbH, Bayreuth, Tyskland), i totalt to minutter. Spirometeret var koblet til en 3-liters anestetisk blære (Vacumed, Ventura, USA) fylt med rent O₂ (AGA Norge, Oslo, Norge) som ble pustet inn sammen med CO-gassen. Denne gjenpusting av CO forårsaket en økning av deltakernes konsentrasjon av HbCO% til 4-7 %, som er betydelig lavere enn skadelige nivåer (>20 %). Seks og åtte minutter etter start av CO-gjenpusting ble et nytt kapillærrør fylt med blod og analysert for HbCO%. Ved å se på endringen i HbCO% fra

før til etter opptak av CO ble hemoglobinmassen kalkulert. BV og andre variabler som RBCV og plasmavolum ble så regnet ut basert på hemoglobinmassen, [Hb] og Hct.

3.4 Flebotomi

På den eksperimentelle dagen ble veneflonen benyttet til flebotomi av totalt 450 ml helblod. Flebotomi ble utført av en sertifisert lege ved bruk av 100 ml sprøyter (B. Braun, Melsungen, Tyskland). Tjue minutter i forkant av *Test 1-150 ml* ble det tappet 150 ml helblod fra deltakeren i løpet av fem minutter, etterfulgt av ti minutter sittende hvile. Rett i forkant og etterkant av blodtapping ble det tatt en blodprøve på 3 ml. Etter hvilen ble deltakeren geleidet til ergometersykkelen hvor påkobling samt kalibrering av PhysioFlow Lab1 ble gjennomført i løpet av fem minutter, etterfulgt av *Test 1-150 ml*. Samme prosedyre ble gjort i forkant av *Test 2-450 ml*, med unntak av volum blod tappet (300 ml) og tid brukt på flebotomi (10 min). Blodtrykket ble målt i forkant av flebotomi og med jevne mellomrom underveis (~hvert 2. minutt) for å kontrollere for et eventuelt blodtrykksfall som en følge av blodtappingen eller en vasovagal reaksjon. Underveis i blodtappingen klemte deltakerne regelmessig på en stressball for å øke trykket i armvenen slik at tappingen av blod over i sprøyten skulle gå lettere.

3.5 Mat- og væskeinntak

Deltakerne fikk beskjed om å unngå inntak av koffein og alkohol henholdsvis de siste 12 og 24 timene før de møtte opp til en testdag. Det ble også oppfordret til å innta samme type frokost, og eventuelt lunsj, før oppmøte på alle testdager. Matinntaket mellom de to sykkeltestene bestod av en banan. Dette ble standardisert for hver av de tre testdagene. På kontrolldagen drakk deltakerne vann *ad libitum* både underveis i de submaksimale belastningene samt i pausen mellom *Test 1kontroll* og *Test 2kontroll*. Væskeinntaket denne dagen ble registrert, og deretter repetert på den eksperimentelle dagen.

3.6 Statistikk

All data ble systematisert og analysert i Microsoft Office Excel (versjon 2019, Microsoft, Redmond, USA) og GraphPad Prism (versjon 8.3.0., GraphPad, San Diego, USA). Gruppegjennomsnitt og gjennomsnittlige endringer for alle variabler målt i forbindelse med testene på kontrolldag og eksperimentell dag ble sammenliknet ved bruk av en enveis ANOVA for repeterte målinger. Ved funn av signifikante forskjeller

ble Bonferroni post-hoc korreksjoner gjort. Sammenlikninger og korreksjoner ble gjort mellom *Test 1_{kontroll}* og *Test 1-150 ml*, *Test 2_{kontroll}* og *Test 2-450 ml*, og *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml*. I tilfeller hvor det kun var relevant å sammenlikne testene på den eksperimentelle dagen ble en paret T-test brukt. Samvariasjon mellom endring i BV og endring i $\dot{V}O_{2maks}$ ble analysert med enkel lineær regresjon og Pearsons korrelasjonskoeffisient. Korrelasjonskoeffisientene ble vurdert som følger: 0-0,1 = ingen korrelasjon, 0,1-0,4 = svak korrelasjon, 0,4-0,7 = moderat korrelasjon, 0,7-0,9 = sterk korrelasjon, 0,9-1 = veldig sterk korrelasjon (Schober, Boer, & Schwarte, 2018). Forskjell i vanninntak og kroppsmasse mellom testdager, samt forskjell i [Hb] og Hct mellom to ulike tidspunkter, ble analysert ved bruk av en paret T-test. Kalkuleringer av variasjonskoeffisienter (CV) og typisk målefeil (SEM), basert på målingene gjort på screening- og kontrolldagen, ble gjort som følger:

$$SEM = \frac{SD \text{ av differansescorene}}{\sqrt{2}}$$

$$CV = \frac{SEM}{Mean} \times 100$$

hvor SD = standardavvik, differansescorene = differansene mellom ulike målinger for hvert individ, Mean = gjennomsnittet av alle målingene for variabelen (Hopkins, 2015).

Signifikansnivået for samtlige statistiske analyser ble satt til $p \leq 0,05$, og en tendens mot signifikans ble definert som p-verdier $> 0,05$ og $\leq 0,10$. Data er presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) i tabeller, tekst og figurer, med unntak av figurer med prosentvise endringer hvor data er presentert som gjennomsnitt \pm 95 % konfidensintervall (KI).

4. Resultater

4.1 Screening-/tilvenningsdag

4.1.1 Trappetrinnsprotokoll til utmattelse

Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$, HF_{maks} , TTU eller makswatt mellom *Test 1_{screen}* og *Test 2_{screen}*. \dot{Q}_{maks} og SV_{maks} var signifikant lavere på *Test 2_{screen}* sammenliknet med *Test 1_{screen}* (henholdsvis $-1,9 \pm 2,1 \cdot \text{min}^{-1}$ ($p = 0,009$) og $-13 \pm 12 \text{ ml}$ ($p = 0,006$)) (Tabell 2). $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ var høyere enn litteraturens referanseverdier for populasjonen deltakerne representerer (Joyner & Casey, 2015) (Tabell 1 og 2).

Tabell 2: Fysiologiske- og prestasjonsdata for de to fysiske testene på screeningdagen. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. * = signifikant forskjell fra *Test 1_{screen}* ($p < 0,05$). $n = 11$.

Variabel	Test 1 _{screen}	Test 2 _{screen}
$\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (ml \cdot min ⁻¹)	4663 \pm 654	4694 \pm 731
\dot{Q}_{maks} (l \cdot min ⁻¹)	29,9 \pm 4,1	28,3 \pm 5,0 *
SV_{maks} (ml)	167 \pm 27	156 \pm 30 *
HF_{maks} (slag \cdot min ⁻¹)	188 \pm 8	188 \pm 8
TTU (sek)	481 \pm 81	472 \pm 95
Makswatt (W)	385 \pm 52	381 \pm 57

$\dot{V}O_{2\text{maks}}$; maksimalt oksygenopptak, \dot{Q}_{maks} ; hjertets maksimale minuttvolum, SV_{maks} ; hjertets maksimale slagvolum, HF_{maks} ; maksimal hjerterefrekvens, TTU; tid til utmattelse, makswatt; gjennomsnittlig wattproduksjon siste 60 sekunder før utmattelse.

4.1.2 Blodvolum og hematologiske variabler

Normale verdier for [Hb] og Hct ble målt hos deltakerne, men BV og hemoglobinmasse var høyere enn forventet basert på gjennomsnittsverdier oppgitt i litteraturen, med henholdsvis ~ 1 liter og ~ 150 g (McArdle et al., 2014) (Tabell 3).

Tabell 3: deltakernes hemoglobinmasse, BV, [Hb] og Hct på screeningdagen. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. $n = 13$.

Variabel	Gjennomsnitt \pm SD
BV (ml)	5991 \pm 736
Hemoglobinmasse (g)	891 \pm 127
[Hb] (g \cdot dl ⁻¹)	14,9 \pm 0,9
Hct (%)	42,1 \pm 2,7

BV; blodvolum, [Hb]; hemoglobinkonsentrasjon i kapillærblod, Hct; hematokrit.

4.2 Kontroll- og eksperimentell dag

4.2.1 Trappetrinnsprotokoll til utmattelse

Sammenliknet med *Test 1_{kontroll}* var det ingen endring i noen variabler på *Test 1-150ml* (Tabell 4). Ved *Test 2-450ml* ble det målt en signifikant nedgang i prestasjonsvariablene TTU og makswatt med henholdsvis -28 ± 21 sek ($p = 0,002$) og -12 ± 9 W ($p = 0,002$).

Tabell 4: Fysiologiske- og prestasjonsdata for kontrolldag og eksperimentell dag. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. * = signifikant forskjell fra *Test 2_{kontroll}* ($p < 0,05$). $n = 13$.

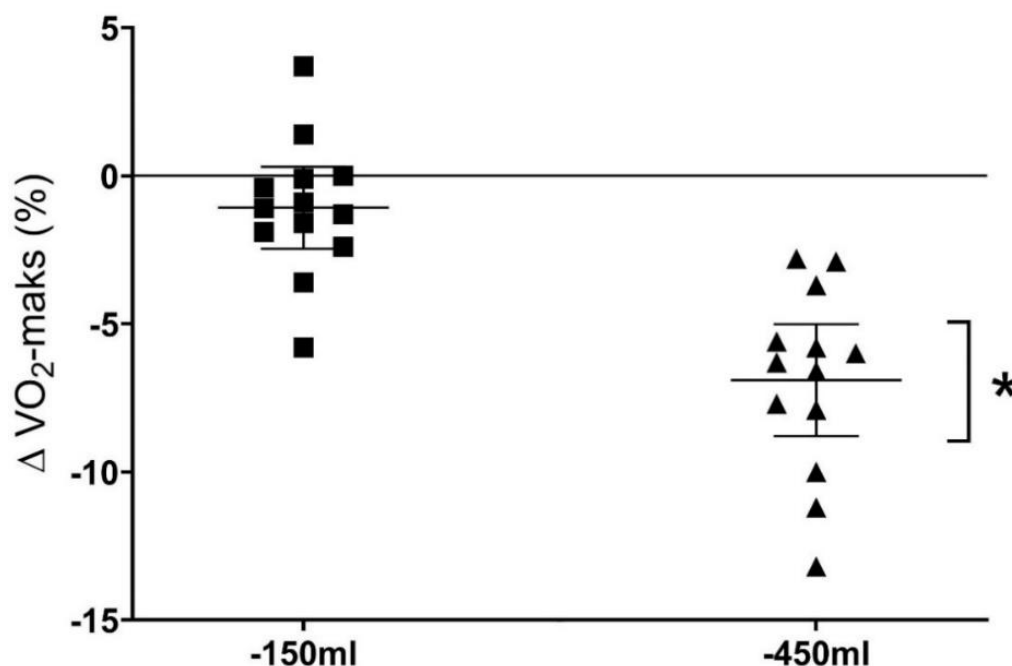
Variabel	Kontrolldag		Eksperimentell dag	
	Test 1 _{kontroll}	Test 2 _{kontroll}	Test 1-150ml	Test 2-450ml
$\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (ml \cdot min ⁻¹)	4700 \pm 667	4750 \pm 694	4656 \pm 707	4429 \pm 697 *
\dot{Q}_{maks} (l \cdot min ⁻¹)	30,2 \pm 4,6	29 \pm 3,8	29,1 \pm 5,0	28,6 \pm 4,0
SV _{maks} (ml)	172 \pm 34	163 \pm 25	164 \pm 30	157 \pm 23
HF _{maks} (slag \cdot min ⁻¹)	184 \pm 8	186 \pm 7	184 \pm 7	188 \pm 7
TTU (sek)	478 \pm 37	471 \pm 43	470 \pm 46	443 \pm 47 *
Makswatt (W)	384 \pm 50	381 \pm 51	380 \pm 54	369 \pm 54 *
Maks SpO ₂ (%)	95,3 \pm 1,1	95,7 \pm 1,4	95,3 \pm 1,1	95,3 \pm 1,4

$\dot{V}O_{2\text{maks}}$; maksimalt oksygenopptak, \dot{Q}_{maks} ; hjertets maksimale minuttvolum, SV_{maks}; hjertets maksimale slagvolum, HF_{maks}; maksimal hjerterefrekvens, TTU; tid til utmattelse, makswatt; gjennomsnittlig wattproduksjon siste 60 sekunder før utmattelse, Maks SpO₂; oksygenmetningen i kapillærblod ved maksimal intensitet.

4.2.2 $\dot{V}O_{2\text{maks}}$

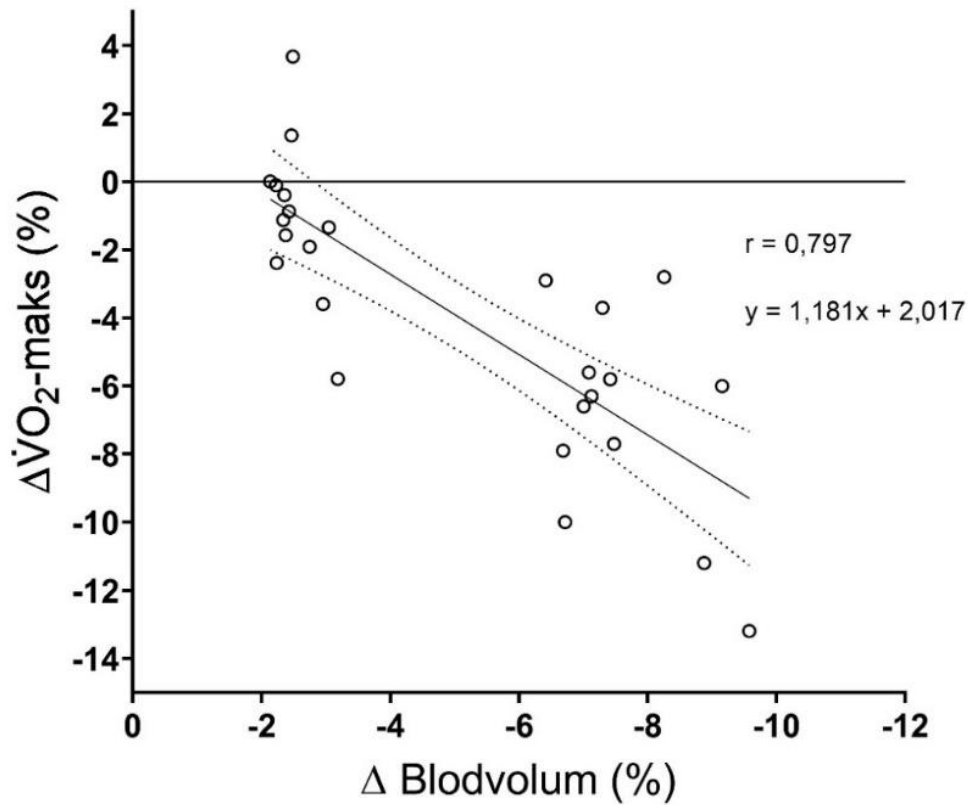
$\dot{V}O_{2\text{maks}}$ endret seg ikke signifikant etter flebotomi av 150 ml helblod (-44 ± 95 ml \cdot min⁻¹, $p = 0,371$), men ble signifikant redusert etter flebotomi av 450 ml med -321 ± 127 ml \cdot min⁻¹ ($p < 0,001$) (Tabell 4 og Figur 4). Nedgangen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ per milliliter blodtap var signifikant større på *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 1-150ml*

(henholdsvis $-0,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ mot $-0,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, $p = 0,029$). Det samme gjaldt nedgangen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ per gram Hb tatt ut av blodbanen, med henholdsvis $-4,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ mot $-2,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ på *Test 2-450ml* og *Test 1-150ml* ($p = 0,024$). Den prosentvise reduksjonen i BV viste en sterk negativ korrelasjon ($r = 0,797$, $p < 0,001$) med endringene i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ på *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml* (Figur 5).



Figur 4: Prosentvis endring i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ sett i sammenheng med volumet av blod tatt ut. Data er presentert som individuelle endringer og gjennomsnitt \pm 95 % KI. * = signifikant forskjell fra *Test 2kontroll* ($p < 0,05$). $n = 13$.

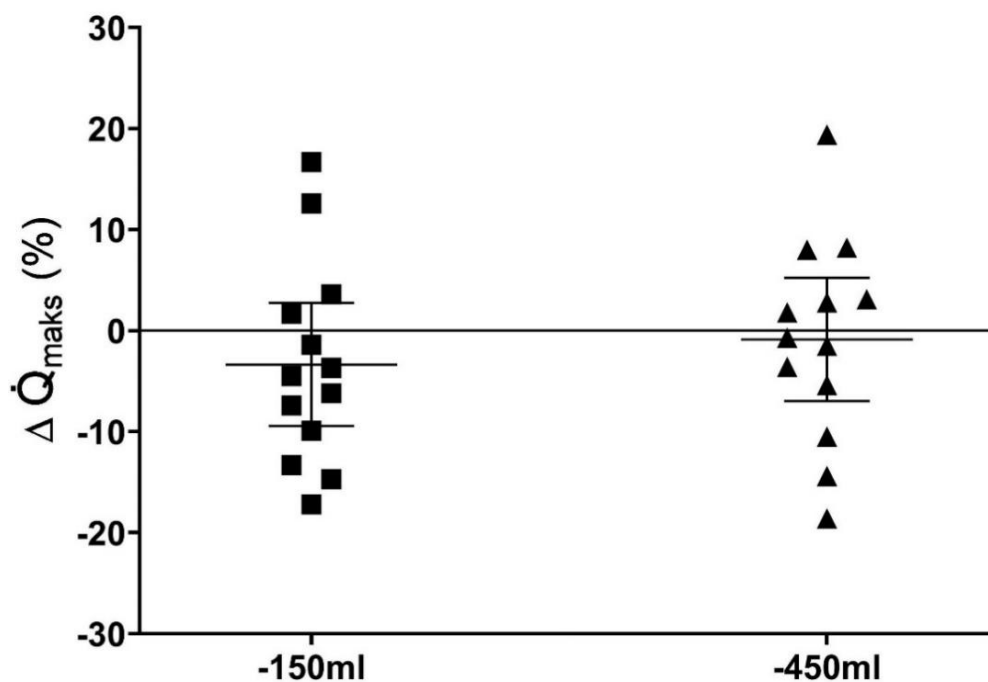
$a\bar{v}\text{-}O_{2\text{diff}}$ ved $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (kalkulert som $\dot{V}O_2$ dividert med \dot{Q} på de tre påfølgende 10-sekunders-verdiene som representerte tidsrommet hvor $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ ble målt) endret seg ikke signifikant på *Test 1-150ml* sammenliknet med *Test 1kontroll* (henholdsvis 176 ± 29 og $178 \pm 29 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$). Det samme gjaldt for *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 2kontroll*, med verdier på henholdsvis 175 ± 30 og $186 \pm 30 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$. $a\bar{v}\text{-}O_{2\text{diff}}$ ved \dot{Q}_{maks} (kalkulert som $\dot{V}O_2$ dividert med \dot{Q} på de tre påfølgende 10-sekunders-verdiene som representerte tidsrommet hvor \dot{Q}_{maks} ble målt) var heller ikke signifikant endret på *Test 1-150ml* sammenliknet med *Test 1kontroll* (henholdsvis 149 ± 15 og $145 \pm 24 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$), eller på *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 2kontroll* (henholdsvis 145 ± 23 og $152 \pm 20 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$).



Figur 5: Sammenhengen mellom prosentvis endring i blodvolum og prosentvis endring i $\dot{V}O_{2maks}$. Data er presentert som lineær regresjon (sammenhengende linje) med 95 % KI (stiplet linje). $n = 13$.

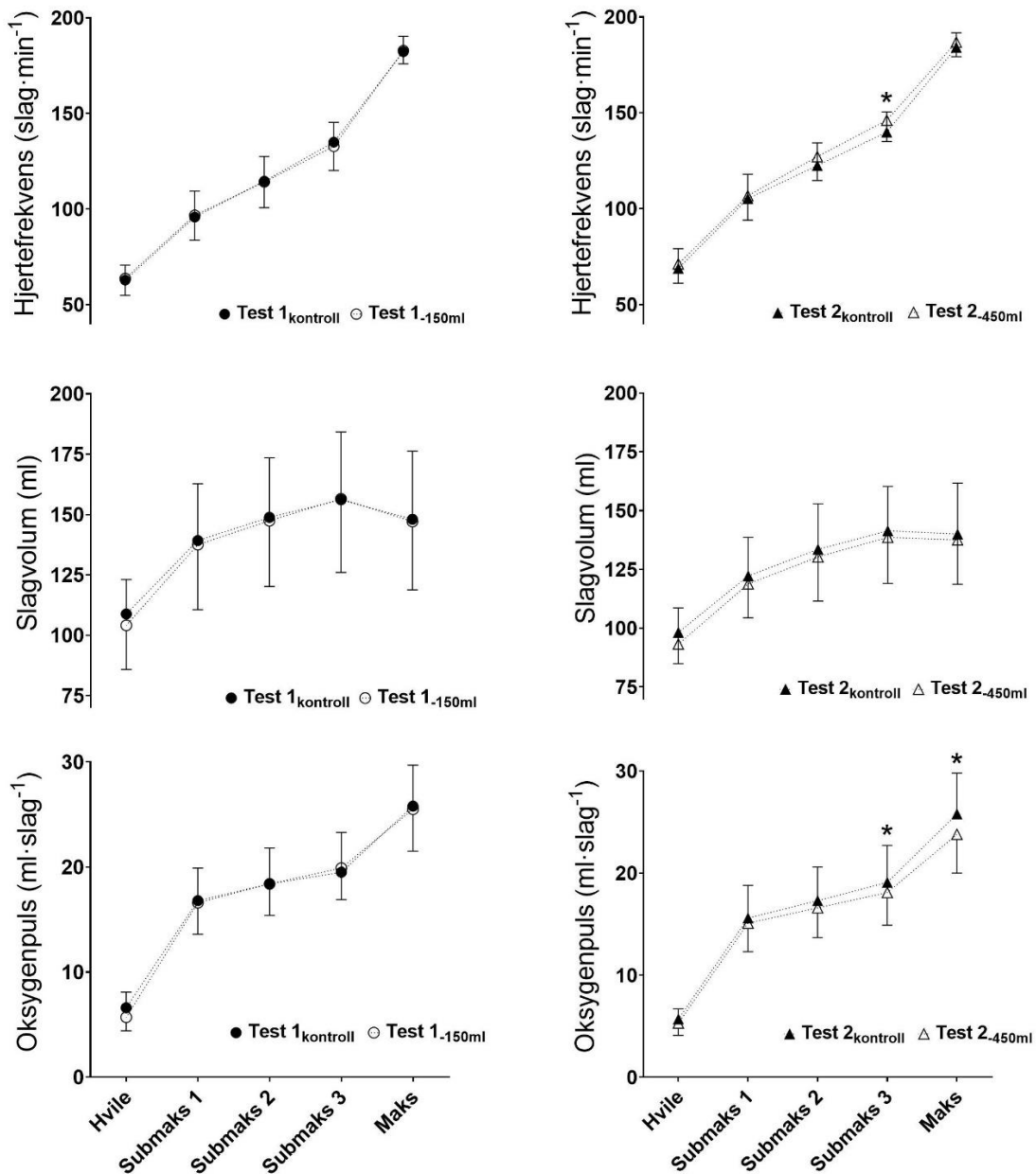
4.2.3 \dot{Q}_{maks}

\dot{Q}_{maks} på *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml* viste ikke-signifikante reduksjoner på henholdsvis $-1,1 \pm 2,8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ og $-0,4 \pm 3 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ (Tabell 4) sammenliknet med kontrolldagen. Ingen endringer i SV_{maks} eller HF_{maks} ble målt på den eksperimentelle dagen sammenliknet med kontrolldagen. Heller ingen prosentvise endringer av \dot{Q}_{maks} forekom på *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml* (Figur 6).



Figur 6: Prosentvis endring i \dot{Q}_{maks} sett i sammenheng med volumet av blod tatt ut. Data er presentert som individuelle endringer og gjennomsnitt \pm 95 % KI. $n = 13$.

Verken submaksimal O_2 -puls eller Maks O_2 -puls endret seg signifikant på *Test 1-150ml* sammenliknet med *Test 1kontroll* (Figur 7). O_2 -puls var derimot signifikant redusert på *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 2kontroll* på tredje submaksimale belastning, med $-0,9 \pm 0,9 \text{ ml} \cdot \text{slag}^{-1}$ ($p = 0,011$). Maks O_2 -puls var også signifikant redusert på *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 2kontroll*, med $-2,1 \pm 0,9 \text{ ml} \cdot \text{slag}^{-1}$ ($p < 0,001$).

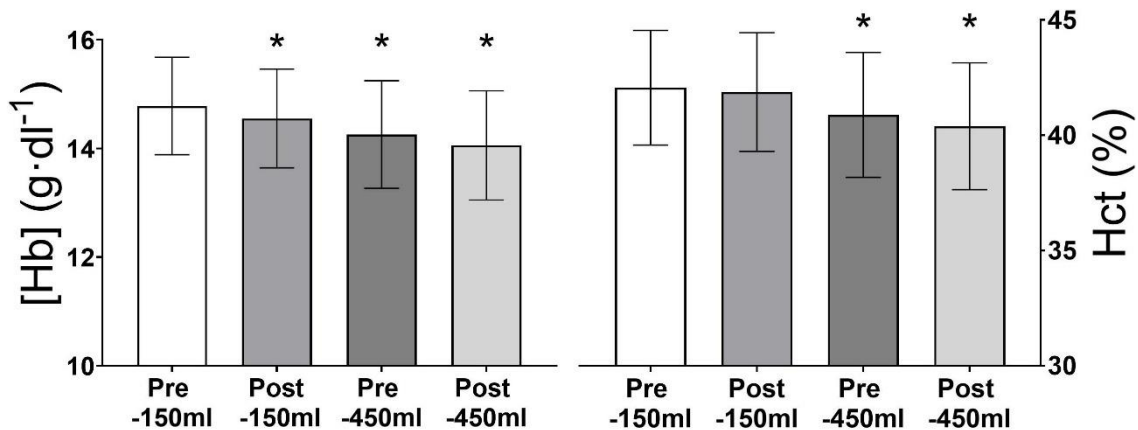


Figur 7: utviklingen (gjennomsnitt \pm SD) til deltakernes hjertefrekvens (elektrokardiogram), slagvolum (impedans kardiografi) og oksygenpuls (oksygenopptak dividert med hjertefrekvens) på ulike arbeidsbelastninger på kontroll- og eksperimentell dag. * = signifikant forskjell mellom Test 2-450ml og Test 2-kontroll. $n = 12$

4.2.4 Effekt av blodtapping på hematologiske variabler

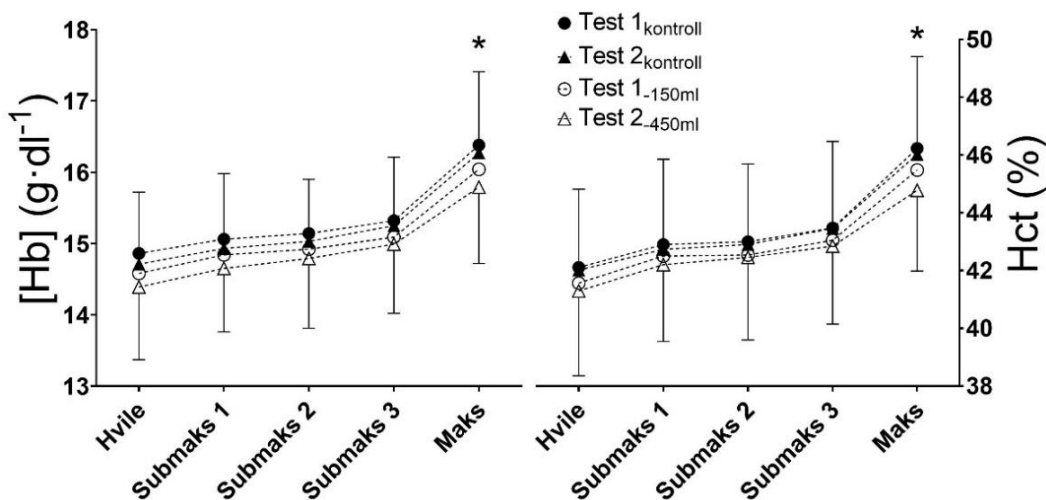
Flebotomi av 150 og 450 ml helblod medførte en akutt blodvolumsreduksjon på henholdsvis $-2,5 \pm 0,3$ og $-7,6 \pm 1,0$ %, som da tilsvarte en gjennomsnittlig reduksjon i deltakernes hemoglobinmasse på $\sim 22 \pm 1$ og $\sim 65 \pm 4$ gram (gjennomsnittlig [Hb] i forkant av flebotomi multiplisert med blodvolumsreduksjonen). [Hb] ble signifikant redusert etter flebotomi av 150 ml blod ($p = 0,004$), og var ytterligere redusert

umiddelbart før ($p = 0,002$) og etter ($p = 0,047$) flebotomi av totalt 450 ml (Figur 8). Deltakernes Hct var signifikant redusert fra forrige måling i forkant av ($p < 0,001$) og etter ($p = 0,023$) 450 ml flebotomi (Figur 8). Den totale nedgangen i [Hb] og Hct fra starten av den eksperimentelle dagen til etter flebotomi av 450 ml blod var signifikant, med reduksjoner på henholdsvis $-0,7 \pm 0,4 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ og $-1,7 \pm 0,8 \%$ ($p < 0,001$).



Figur 8: utviklingen (gjennomsnitt \pm SD) til deltakernes hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) og hematokrit (Hct) fra før til etter flebotomi av 150 ml og 450 ml blod. * = signifikant forskjell fra forrige måling ($p < 0,05$). $n = 13$.

Ved maksimal intensitet var det signifikant lavere [Hb] ved *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 2kontroll* ($p = 0,009$). Dette var også tilfellet for Hct ($p = 0,012$) (Figur 9). Det var også en tendens til lavere [Hb] ($p = 0,057$) og Hct ($p = 0,073$) ved maksimal intensitet på *Test 1-150ml* sammenliknet med *Test 1kontroll*. Det var derimot ingen signifikante forskjeller i den prosentvise økningen i [Hb] og Hct fra hvile til utmattelse på eksperimentell- og kontrolldag (Tabell 5).



Figur 9: utviklingen (gjennomsnitt \pm SD) av hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) og hematokrit (Hct) på ulike arbeidsbelastninger på kontroll- og eksperimentell dag. * = signifikant forskjell mellom Test 2_{-450ml} og Test 2_{kontroll}. $n = 13$.

Tabell 5: oversikt over prosentvis endring av [Hb] og Hct fra hvilemåling til maksimal intensitet. Data er gjennomsnitt \pm SD. $n = 13$.

Variabel	Test 1 _{kontroll}	Test 2 _{kontroll}	Test 1 _{-150ml}	Test 2 _{-450ml}
Δ [Hb] fra Hvile (%)	10,3 \pm 3,2	10,6 \pm 2,6	10,0 \pm 2,1	9,8 \pm 2,7
Δ Hct fra Hvile (%)	9,8 \pm 3,1	9,6 \pm 2,9	9,4 \pm 1,8	8,5 \pm 2,3

[Hb]; hemoglobinkonsentrasjon i kapillærblod, Hct; hematokrit, Hvile; hvilemåling.

4.2.5 Vanninntak og kroppsmasse

Deltakernes kroppsmasse målt i forkant av hver test var lik ($p = 0,308$) (Tabell 6).

Endringen i kroppsmasse mellom Test 1_{-150ml} og Test 2_{-450ml} var signifikant mindre sammenliknet med mellom Test 1_{kontroll} og Test 2_{kontroll}, med økninger på henholdsvis $0,4 \pm 0,4$ og $0,1 \pm 0,5$ % ($p = 0,039$). Vanninntak i pausen mellom to tester var identisk på kontroll- og eksperimentell dag (henholdsvis $6,9 \pm 4,0$ og $6,9 \pm 3,8$ dl).

Tabell 6: deltakernes kroppsmasse i forkant, og vanninntak underveis, ved testene på kontroll- og eksperimentell dag. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. $n = 13$

Variabel	Test 1 _{kontroll}	Test 2 _{kontroll}	Test 1 _{-150ml}	Test 2 _{-450ml}
Kroppsmasse (kg)	74,9 \pm 6,6	75,2 \pm 6,6	75,1 \pm 6,4	75,2 \pm 6,3
Vanninntak under test (dl)	0,77 \pm 0,75	0,5 \pm 0,4	0,7 \pm 0,7	0,5 \pm 0,4

4.3 Variasjon i målinger av $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks}

Gjennomsnittlig differanse i $\dot{V}O_{2maks}$ fra *Test 1_{screen}* til *Test 1_{kontroll}* og fra *Test 2_{screen}* til *Test 2_{kontroll}* var på henholdsvis 40 ± 131 og 66 ± 131 ml · min⁻¹. Gjennomsnittlig differanse mellom $\dot{V}O_{2maks}$ på de to screeningtestene var $7,5 \pm 90$ ml · min⁻¹, sammenliknet med kontrolldagen hvor differansen var 60 ± 69 ml · min⁻¹. Dag-til-dag-målingene av \dot{Q}_{maks} varierte i større grad enn målingene av $\dot{V}O_{2maks}$ (Tabell 7), med gjennomsnittlige differanser fra *Test 1_{screen}* til *Test 1_{kontroll}* og fra *Test 2_{screen}* til *Test 2_{kontroll}* på henholdsvis $0,3 \pm 2,6$ og $0,9 \pm 2,3$ l · min⁻¹. Innad på screening- og kontrolldagen var gjennomsnittlig differanse mellom testene henholdsvis $-1,9 \pm 2,0$ og $-1,4 \pm 2,6$ l · min⁻¹.

Tabell 7: Variasjon i målinger av $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks} på screening- og kontrolldag. Data er presentert som gjennomsnittsverdier. $n = 13$.

Variabel	Variasjon innad på testdag	Dag-til-dag variasjon
$\dot{V}O_{2maks}$, SEM (ml · min ⁻¹)	56,3	92,6
$\dot{V}O_{2maks}$, CV (%)	1,2	2,0
\dot{Q}_{maks} , SEM (l · min ⁻¹)	1,7	1,8
\dot{Q}_{maks} , CV (%)	5,7	6,0

$\dot{V}O_{2maks}$; maksimalt oksygenopptak, \dot{Q}_{maks} ; maksimalt minuttvolum, SEM; typisk målefeil, CV; variasjonskoeffisient.

5. Diskusjon

Hensikten med denne studien var å undersøke effekten av en liten (150 ml) og en moderat (450 ml) blodvolumsreduksjon på $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks} . Hypotesene var at flebotomi av 150 ml helblod ville kunne kompenseres for og dermed føre til opprettholdelse av $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks} på en trappetrinnsprotokoll til utmattelse, men at en reduksjon i BV på 450 ml ville være over en hypotetisk terskel for kompensering og dermed føre til et fall i $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks} .

Hovedfunnene var ingen signifikante endringer i $\dot{V}O_{2maks}$, \dot{Q}_{maks} og prestasjonsvariablene TTU og makswatt etter en blodvolumsreduksjon på 150 ml. Videre ble det funnet signifikante reduksjoner i $\dot{V}O_{2maks}$, TTU, makswatt og Maks O₂-puls, men ikke i \dot{Q}_{maks} , etter flebotomi av totalt 450 ml helblod.

5.1 Effektene av blodtapping på $\dot{V}O_{2maks}$

På *Test 1-150ml* ble det ikke målt noen signifikant endring i $\dot{V}O_{2maks}$ ($-44 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, tilsvarende $-1,1 \%$) sammenliknet med kontrolldagen ($p = 0,371$), til tross for en sannsynligvis redusert CaO_2 (Figur 8). Få studier har sett på effekten av mindre blodvolumsreduksjoner som dette, men Skattebo et al. (2020a) demonstrerte heller ingen signifikante endringer i sykkel- $\dot{V}O_{2maks}$ direkte etter flebotomi av 166 ml helblod. $\dot{V}O_{2maks}$ ble signifikant redusert som en følge av flebotomi av totalt 450 ml blod, sett ved en gjennomsnittlig reduksjon på $-321 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ($-6,9 \%$) på *Test 2-450ml*. Dette funnet samsvarer godt med flere tidligere studier hvor en tydelig redusert $\dot{V}O_{2maks}$, som en følge av reduksjoner i BV på 350-500 ml helblod, har blitt demonstrert (Bonne et al., 2014; Krip et al., 1997; Montero et al., 2015; Panebianco et al., 1995).

En hypotese var at det eksisterer et terskelområde for hvor stor en blodvolumsreduksjon kan være dersom kroppen skal kunne opprettholde $\dot{V}O_{2maks}$. Ingen signifikant nedgang i $\dot{V}O_{2maks}$ på *Test 1-150ml*, men en signifikant nedgang på *Test 2-450ml*, indikerer en slik terskel. Hypotesen styrkes av en observert forskjell i evnen til å kompensere for et 150 ml sammenliknet med et 450 ml blodtap, når endringen i $\dot{V}O_{2maks}$ normaliseres til volumet av blod eller gram Hb tatt ut. Nedgangen i $\dot{V}O_{2maks}$ på *Test 2-450ml* som en følge av blodvolums- og hemoglobinmassereduksjonen var på henholdsvis $-0,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ og $-4,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, og dermed over dobbelt så stor som ved *Test 1-150ml*.

Bonne et al. (2014) og Montero et al. (2015) fant reduksjoner på henholdsvis $-0,9$ og $-0,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, etter flebotomi av 382 og 359 ml helblod. Dette stemmer godt overens med den observerte nedgangen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ relativt til blodvolumsreduksjonen i dette prosjektet etter flebotomi av 450 ml. Reduksjonen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ relativt til tapet av hemoglobinmasse på *Test 2-450ml* korresponderer også noenlunde med stigningstallet når man konstruerer en lineær regresjon mellom hemoglobinmasse og $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ ($4\text{-}5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$) (Birnbaum et al., 2006; Bonne et al., 2014; Schmidt & Prommer, 2010).

Reduksjonen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ på *Test 1-150ml* var derimot kun halvparten av det som var forventet ut ifra sammenhengen mellom hemoglobinmasse og $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ presentert av Schmidt & Prommer (2010), og betydelig lavere enn i tidligere studier (Birnbaum et al., 2006; Bonne et al., 2014; Krip et al., 1997; Montero et al., 2015), når normalisert til endringen i BV og hemoglobinmassen. Denne uoverensstemmelsen med litteraturen, og den betydelige forskjellen mellom *Test 2-450ml* og *Test 1-150ml*, indikerer en større evne til å kompensere for mindre sammenliknet med moderate blodvolumsreduksjoner for å opprettholde $\dot{V}O_{2\text{maks}}$.

En viss variasjon i målinger av $\dot{V}O_2$ er å forvente, både innad på dagen og dag-til-dag. CV og SEM for $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ fra screeningdag til kontrolldag var på henholdsvis 2,0 % og $92,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (Tabell 7), og reduksjonen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ på *Test 1-150ml* var dermed innenfor den forventede målevariasjonen uavhengig av flebotomi. Videre var forskjellen mellom *Test 1-150ml* og *Test 1kontroll* ikke signifikant, men hadde en relativt lav (Bonferroni-korrigert) p-verdi på 0,371. Det kan derfor være at denne forskjellen nærmet seg en signifikant verdi, men at dette ikke ble avdekket grunnet et for lavt antall forsøkspersoner i kombinasjon med sensitiviteten i målemetoden.

5.2 Effektene av blodtapping på \dot{Q}_{maks}

Ingen signifikante reduksjoner i \dot{Q}_{maks} etter 150 ml flebotomi ble målt. Dette støttes av en uendret Maks O_2 -puls på *Test 1-150ml*, som kan benyttes som et uavhengig mål på SV_{maks} ($O_2\text{-puls} = \dot{V}O_2 / HF$, og kan utledes til: $O_2\text{-puls} = SV \cdot a\bar{v}-O_{2\text{diff}}$) siden denne parameteren ikke påvirkes av måleusikkerhet for \dot{Q}_{maks} . Tidligere studier som har sett på en dehydrerings-indusert reduksjon i plasmavolum, og dermed i BV, har gjort liknende funn (Saltin, 1964; Saltin & Stenberg, 1964). Ekblom et al. (1976) observerte også en

uendret \dot{Q}_{maks} ved en blodvolumsreduksjon på 200 ml, etter en 800 ml flebotomi gjort 24 timer i forkant av testing. Kun ett tidligere studie har sett på den akutte effekten av mindre blodvolumsreduksjoner på \dot{Q}_{maks} , hvor heller ingen signifikant endring ble funnet etter en mindre flebotomi (Skattebo et al., 2020a). Funnene i dette prosjektet når det angår effekten av mindre blodvolumsreduksjoner på \dot{Q}_{maks} ser dermed ut til å samsvare med tidligere funn, men som nevnt er det få publiserte studier hittil som har tappet <200 ml helblod og deretter målt \dot{Q}_{maks} innen én time. Tiden fra flebotomi til testing er et viktig punkt da en blodvolumsreduksjon vil raskt bli kompensert for med en plasmavolumekspansjon, og dermed vil effekten av slike blodvolummanipulasjoner på venøs tilbakestrømming være forbigående (Calbet et al., 2006).

Flebotomi av 450 ml blod medførte heller ingen signifikant endring i \dot{Q}_{maks} , et funn som står i kontrast til flere tidligere studier og korresponderer dårlig med den observerte nedgangen i $\dot{V}O_{2maks}$. Birnbaum et al. (2006) målte i motsetning til Ekblom et al. (1976) en signifikant reduksjon i \dot{Q}_{maks} på -10 % dagen etter en bloddonasjon på 500 ml. Også i mer akutte studier, hvor \dot{Q}_{maks} er målt i løpet av den første timen etter en moderat flebotomi, er signifikante reduksjoner i \dot{Q}_{maks} blitt observert. Krip et al. (1997) fant en ~15 % reduksjon i \dot{Q}_{maks} en time etter en blodvolumsreduksjon på -485 ml, og et fall i \dot{Q}_{maks} på henholdsvis 9 og 11 % ble observert av Bonne et al. (2014) og Montero et al. (2015) femten minutter etter flebotomi av 350-400 ml helblod. Til sammenlikning ble det i dette prosjektet målt en ikke-signifikant endring i \dot{Q}_{maks} på -0,9 % etter flebotomi av 450 ml (Figur 6).

En tilsynelatende stor individuell variasjon i målingene gjort med impedans kardiografi (Figur 6) kan være årsaken til uoverensstemmelsen med litteraturen vedrørende effekten av moderate blodvolumsreduksjoner på \dot{Q}_{maks} . PhysioFlow Lab1 har tidligere blitt rapportert å ha en akseptabel repeterbarhet for måling av \dot{Q} ved sykling på ergometersykkel, med en CV på ~8 % uavhengig av arbeidsbelastning (Del Torto, Skattebo, Hallen, & Capelli, 2019). \dot{Q}_{maks} målt på screening- og kontrolldag, hvor ingen form for intervensjon mellom testene forekom, viste en gjennomsnittlig dag-til-dag variasjon på 6 % (Tabell 7). Den prosentvise endringen i \dot{Q}_{maks} fra kontrolldagen til den eksperimentelle dagen var derimot meget varierende for flere deltakere, hvor enkelte fikk økninger i \dot{Q}_{maks} på over 10 % på både *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml* og andre reduksjoner på over 10 %. Det var også to deltakere som fikk tydelige reduksjoner i

\dot{Q}_{maks} på *Test 1-150ml* sammenliknet med *Test 1kontroll*, for deretter å demonstrere økninger i \dot{Q}_{maks} på *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 2kontroll*. At dette skyldes en reell fysiologisk respons som er i stand til å øke det maksimale minuttvolumet etter en 450 ml blodvolumsreduksjon, men ikke etter en på 150 ml, ansees som heller tvilsomt. Det faktum at O_2 -puls var signifikant redusert på *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 2kontroll*, både ved den høyeste submaksimale belastningen og ved maksimal intensitet, er en videre indikasjon på at SV_{maks} i realiteten ble redusert som en følge av flebotomien, men at dette ikke ble fanget opp grunnet en tilsynelatende stor måleusikkerhet i impedans kardiografi-metoden.

Videre var gjennomsnittlig [Hb] målt ved maksimal intensitet på *Test 2kontroll* $16,3 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ (Figur 9), som med en oksygenbindingsevne på $1,34 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$ (McArdle et al., 2014) og en SpO_2 på 95,7 % (Tabell 4) gir en estimert CaO_2 på $209 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$. Med et gjennomsnittlig \dot{Q}_{maks} på $29 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ vil dette medføre en oksygenleveranse på $\sim 6061 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Ved bruk av samme utregning med korresponderende verdier på *Test 2-450ml*, vil CaO_2 ved maksimal intensitet ha blitt redusert med $-7,2 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$. Dersom \dot{Q}_{maks} ikke har endret seg som en følge av 450 ml flebotomi, slik målingene indikerer (Tabell 4), vil dette medføre en reduksjon i total oksygenleveranse på $\sim 209 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ som kun skyldes hemodilusjon. Sett i lys av viktigheten den totale oksygenleveransen har for $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Bassett & Howley, 2000; di Prampero, 2003), må den observerte nedgangen på $-321 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ på *Test 2-450ml* av den grunn også skyldes en viss reduksjon i \dot{Q}_{maks} , da fallet i CaO_2 alene ikke er nok til å forklare dette. Det indikerer at en reell nedgang i \dot{Q}_{maks} må ha forekommet etter flebotomi av 450 ml helblod, men at dette ikke er blitt fanget opp grunnet den overnevnte måleusikkerheten til metoden.

Da \dot{Q}_{maks} er en svært bestemmende faktor for $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ virker det sannsynlig at en kompenseringsmekanisme som forsøker å opprettholde $\dot{V}O_{2\text{maks}}$, ville delvis gjort dette ved å forsøke å opprettholde \dot{Q}_{maks} . Den observerte forskjellen i evnen til å kompensere for blodtapet på *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml*, når normalisert til blodvolums- eller hemoglobinmassereduksjonen, tyder også på at slike kompenseringsmekanismer eksisterer. Legger man til den store måleusikkerheten i målingene av \dot{Q}_{maks} kan det derfor ikke utelukkes, men heller ikke bekrefte, at kompenseringsmekanismer for å opprettholde \dot{Q}_{maks} har forekommet til en viss grad på den eksperimentelle dagen.

5.3 Mulige kompenseringsemekanismer for mindre blodtap

Basert på funnene i dette prosjektet har kroppen tilsynelatende en større evne til å opprettholde $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ etter et blodtap på 150 ml sammenliknet med et på 450 ml. Da $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ bestemmes av variablene i Ficks likning (Levine, 2008; McArdle et al., 2014) må kroppen påvirke en eller flere av disse variablene for å kunne opprettholde $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ etter en blodvolumsreduksjon, med andre ord må endringer i oksygenleveransen og/eller oksygenekstraksjonen forekomme.

5.3.1 Oksygenleveranse

Viktigheten BV har for \dot{Q}_{maks} og dermed oksygenleveransen (Schmidt & Prommer, 2010; Sequeira & van der Velden, 2015) gjør det naturlig å anta at en kompenseringsemekanisme som opprettholder \dot{Q}_{maks} har til en viss grad bidratt til opprettholdelsen av $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ etter flebotomi av 150 ml helblod. Venøs tilbakestrømming av blod er en bestemmende faktor for \dot{Q}_{maks} (Krip et al., 1997), og vil kunne reguleres med endringer i vasomotorisk aktivitet (Hainsworth, 1990) samt ved økt aktivitet i muskel-vene-pumpen (McArdle et al., 2014). Saltin (1964) antok at disse to faktorene var årsaken til observasjonen av ingen signifikant nedgang i \dot{Q}_{maks} i sin studie, ved at de bidro til en redistribusjon av BV for å opprettholde den venøse tilbakestrømmingen etter en blodvolumsreduksjon forårsaket av dehydrering. Det er ikke usannsynlig at liknende mekanismer kan ha inntruffet i dette prosjektet også da SV_{maks} og Maks O_2 -puls ikke ble signifikant redusert på *Test 1-150ml*, men endringer i vasomotorisk aktivitet og venøs tilbakestrømming ble ikke på noe vis direkte målt, noe som gjør at dette forblir spekulasjoner.

De signifikante reduksjonene i [Hb] og Hct på den eksperimentelle dagen (Figur 8) indikerer også at en plasmavolumekspansjon har forekommet. Denne mekanismen vil ha motvirket blodvolumsreduksjonene til en viss grad, og kan dermed ha ført til en opprettholdelse av venøs tilbakestrømming. I tråd med Frank-Starling-mekanismen vil dette kunne forhindre en reduksjon i SV_{maks} og dermed \dot{Q}_{maks} . Et potensielt fall i venøs tilbakestrømming kan også ha blitt motvirket av treningsstatusen til deltakerne. Det er tidligere blitt argumentert for at godt trente personer med et høyt BV ligger nærmere en maksimal diastolisk reservekapasitet, illustrert ved at de befinner seg på den flatere toppen av Frank-Starling-kurven (Figur 1). Dette vil si at både økninger og reduksjoner i BV kan muligens ha en mindre innvirkning på \dot{Q}_{maks} for godt trente enn for utrente

(Coyle et al., 1986; Gledhill et al., 1999; Warburton et al., 1999a). Med en gjennomsnittlig $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ på $62 \pm 8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ kan deltakerne i dette prosjektet regnes som godt trente (Joyner & Casey, 2015), og en slik faktor kan derfor ha spilt inn i opprettholdelsen av \dot{Q}_{maks} både på *Test 1-150ml* og *Test 2-450ml*.

En annen mekanisme som kunne bidratt til å opprettholde \dot{Q}_{maks} etter et blodtap er en økning i HF_{maks} . De fleste individer ser ut til å nå en høyere HF_{maks} ved løping som bevegelsesform sammenliknet med sykling (Millet, Vleck, & Bentley, 2009), og hjertet er i stand til å oppnå en høyere HF_{maks} ved atriepacing (Munch et al., 2014). Ved maksimale tester på ergometersykkel er det av den grunn mulig at det er en «reservekapasitet» som kan benyttes for å opprettholde \dot{Q}_{maks} og dermed oksygenleveransen etter et blodtap. Dette støttes av Bonne et al. (2014) som rapporterte en signifikant økning i HF_{maks} ved sykling etter flebotomi. HF_{maks} var derimot uendret etter flebotomi av 150 ml helblod i dette prosjektet, og heller ikke signifikant økt fra *Test 2kontroll* til etter flebotomi av 450 ml helblod. En deltaker målte derimot 8 – 10 slag $\cdot \text{min}^{-1}$ lavere HF_{maks} på den eksperimentelle dagen sammenliknet med både screeningdag og kontrolldag, en endring som skilte seg ut fra resten av gruppen. Ekskludert for disse verdiene var HF_{maks} signifikant høyere på *Test 2-450ml* med gjennomsnittlig 4 slag $\cdot \text{min}^{-1}$ sammenliknet med *Test 2kontroll*. Men, denne deltakerens data kvalifiserte ikke for eksklusjon på noen måte da variabler som kan gi indikasjon på grad av utmattelse ($[\text{La}^-]$, RPE, maksimal ventilasjon, maksimal ventilasjonsfrekvens) ikke var forskjellig mellom dagene, og dette blir derfor kun spekulativt.

5.3.2 Oksygenekstraksjon

Flebotomi av helblod har sannsynligvis ført til en viss reduksjon av CaO_2 grunnet de signifikante reduksjonene i $[\text{Hb}]$ og Hct (Figur 8). Endringer i CaO_2 vil potensielt kunne påvirke oksygenekstraksjonen og dermed $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ (Calbet et al., 2006; Meurrens et al., 2016). Det er derimot tidligere blitt demonstrert at i situasjoner hvor CaO_2 er blitt redusert, har til gjengjeld prosentandelen O_2 ekstrahert fra blodbanen økt. For å presisere vil en slik mekanisme kunne føre til en uendret $\bar{a}\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ (målt i absolutte verdier) grunnet en økning i oksygenekstraksjon (målt i relative verdier) (Schaffartzik et al., 1993). Ingen signifikante forskjeller i $\bar{a}\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ på maksimal intensitet ble observert mellom kontrolldag og eksperimentell dag, når kalkulert ut ifra Ficks likning. Relativt stor måleusikkerhet er dog å forvente når $\bar{a}\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ kalkuleres basert på $\dot{V}O_2$ og \dot{Q} , da

estimatet er direkte avhengig av måleusikkerheten for både oksygenopptak- og minuttvolummålingene (Armstrong & Welsman, 2020). Montero et al. (2015) målte en økning i $a\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ på $6 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$ fra før til etter flebotomi av 358 ml helblod, og kalkuleringer basert på \dot{Q}_{maks} og $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ til deltakerne i studien til Bonne et al. (2014) viser en identisk økning etter flebotomi av 380 ml helblod. Da flebotomi fører til lavere CaO_2 (Calbet et al., 2006) vil en økning i $a\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ i tillegg tilsvare en enda høyere økning i oksygenekstraksjonen målt i prosent av CaO_2 .

Videre har både Bonne et al. (2014) og Montero et al. (2015) målt \dot{Q}_{maks} med gjenpustning av en inertgass (N_2O ; dinitrogenoksid), en metode som er oppgitt å ha en dag til dag-variasjon på 4,3 % (Fontana, Boutellier, & Toigo, 2009) og tidligere blitt vurdert som mer valid og reliabel enn impedans kardiografi (Warburton, Haykowsky, Quinney, Humen, & Teo, 1999b). Det er derfor mulig i dette prosjektet, når $a\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$ er blitt kalkulert basert på svært varierende målinger av \dot{Q} , at en reell økning i oksygenekstraksjonen har forekommet, men ikke blitt oppdaget. Det utelukkes derfor ikke at en noe økt oksygenekstraksjon kan til dels ha bidratt til å opprettholde $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ ved flebotomi av 150 ml helblod.

5.4 Årsaker til reduksjon i $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ etter 450 ml flebotomi

En signifikant reduksjon i $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ som en følge av flebotomi av 450 ml helblod var forventet basert på tidligere funn (Bonne et al., 2014; Montero et al., 2015), samt basert på den viktige rollen BV og hemoglobinmassen spiller for $\dot{V}\text{O}_{2\text{maks}}$ (Lundby et al., 2008; Schmidt & Prommer, 2010). En 450 ml reduksjon i BV som en følge av flebotomi vil uunngåelig medføre reduksjoner i hemoglobinmassen, og er da antatt å ha en dobbel effekt på oksygenleveransen gjennom å både påvirke CaO_2 og \dot{Q}_{maks} (Calbet et al., 2006; Schmidt & Prommer, 2010). Som nevnt ble estimert CaO_2 redusert med omtrentlig $-7,2 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$ på *Test 2-450ml*, som en følge av de signifikante reduksjonene i [Hb] og Hct på den eksperimentelle dagen (Figur 8). Disse reduksjonene er antatt å ha kommet av en hurtig plasmaekspansjon, ved f.eks. en forflytning av ekstracellulær væske fra vevsvæsken til blodbanen, som en respons på blodtapet (Calbet et al., 2006). Konsekvensen av dette må bli en reduksjon i den totale oksygenleveransen, med mindre \dot{Q}_{maks} hadde blitt økt i stor nok grad til å motvirke denne hemodilusjonen.

\dot{Q}_{maks} målt med impedans kardiografi var ikke signifikant endret på *Test 2-450ml* til tross for en nedgang i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ på $-321 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Som tidligere nevnt kan derimot ikke reduksjonen i CaO_2 alene forklare mer enn $\sim 209 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ av denne nedgangen, og dermed må flere faktorer ha vært medvirkende. Maks O_2 -puls og O_2 -puls ved tredje submaksimale belastning var signifikant redusert på *Test 2-450ml*, noe som indikerer at flebotomi av 450 ml helblod har ført til en reduksjon i SV, til tross for at dette ikke ble målt med impedans kardiografi. En signifikant økning i HF ved tredje submaksimale belastning på *Test 2-450ml* (Figur 7) kan også være en konsekvens av et lavere SV, og/eller en reduksjon i CaO_2 . I kombinasjon med den tilsynelatende store måleusikkerheten ved impedans kardiografi-målingene antyder disse observasjonene at en reell nedgang i SV_{maks} kan ha forekommet uten å ha blitt oppdaget. Videre sier Ficks likning at $\dot{V}O_2$ er produktet av \dot{Q} og $a\bar{v}-\text{O}_{2\text{diff}}$, hvor \dot{Q} igjen er bestemt av $\text{SV} \cdot \text{HF}$. Ingen signifikante reduksjoner i verken estimert $a\bar{v}-\text{O}_{2\text{diff}}$ på maksimal intensitet eller HF_{maks} ble målt, og i henhold til Ficks likning må dermed en viss reduksjon i SV_{maks} ha forekommet for å kunne forklare hele nedgangen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$.

Årsaken til reduksjonen i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ på *Test 2-450ml* antas derfor å være todelt, i overensstemmelse med litteraturen (Calbet et al., 2006; Schmidt & Prommer, 2010): flebotomien forårsaket både en reduksjon i CaO_2 grunnet hemodilusjon og en reduksjon i \dot{Q}_{maks} grunnet et lavere SV_{maks} . Om SV_{maks} i realiteten har blitt redusert, er det sannsynlig at denne reduksjonen skyldes en lavere venøs tilbakestrømming av blod til hjertet grunnet et lavere BV. En redusert venøs tilbakestrømming av blod vil bety et lavere EDV, og, i henhold til Frank-Starling-kurven, et redusert SV (Coyle et al., 1986; Sequeira & van der Velden, 2015).

6. Konklusjon

Funnene i denne studien indikerer at mindre reduksjoner i blodvolum (~150 ml) som en følge av flebotomi, og dermed mindre reduksjoner i hemoglobinmassen, akutt ikke påvirker $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ i signifikant grad. Flebotomi av 450 ml medfører derimot signifikante reduksjoner i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$, her demonstrert med et fall på $-321 \pm 127 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ på *Test 2-450ml*. \dot{Q}_{maks} endret seg ikke signifikant som en følge av verken 150 eller 450 ml flebotomi, men en tilsynelatende stor måleusikkerhet og uoverensstemmelsen med tidligere studier gjør det vanskelig å konkludere vedrørende effekten av flebotomi på \dot{Q}_{maks} . Videre eksisterer det tilsynelatende kompenseringsmekanismer som i større grad er i stand til å opprettholde $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ etter små sammenliknet med moderate blodvolumsreduksjoner, sett ved en over dobbelt så stor reduksjon i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ på *Test 2-450ml* sammenliknet med *Test 1-150ml* når normalisert til volumet av blod eller gram Hb tatt ut.

Referanser

- Andersen, P., & Henriksson, J. (1977). Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J Physiol*, *270*(3), 677-690. doi:10.1113/jphysiol.1977.sp011975
- Arbab-Zadeh, A., Perhonen, M., Howden, E., Peshock, R. M., Zhang, R., Adams-Huet, B., . . . Levine, B. D. (2014). Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation*, *130*(24), 2152-2161. doi:10.1161/circulationaha.114.010775
- Armstrong, N., & Welsman, J. (2020). Multilevel allometric modelling of maximum cardiac output, maximum arteriovenous oxygen difference, and peak oxygen uptake in 11-13-year-olds. *Eur J Appl Physiol*, *120*(2), 527-537. doi:10.1007/s00421-020-04300-0
- Bassett, D. R., Jr., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*, *32*(1), 70-84. doi:10.1097/00005768-200001000-00012
- Birnbaum, L., Dahl, T., & Boone, T. (2006). Effect of blood donation on maximal oxygen consumption. *J Sports Med Phys Fitness*, *46*(4), 535-539.
- Bonne, T. C., Doucende, G., Fluck, D., Jacobs, R. A., Nordsborg, N. B., Robach, P., . . . Lundby, C. (2014). Phlebotomy eliminates the maximal cardiac output response to six weeks of exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *306*(10), R752-760. doi:10.1152/ajpregu.00028.2014
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, *14*(5), 377-381.
- Buick, F. J., Gledhill, N., Froese, A. B., Spriet, L., & Meyers, E. C. (1980). Effect of induced erythrocythemia on aerobic work capacity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *48*(4), 636-642. doi:10.1152/jappl.1980.48.4.636

- Calbet, J. A., Holmberg, H. C., Rosdahl, H., van Hall, G., Jensen-Urstad, M., & Saltin, B. (2005). Why do arms extract less oxygen than legs during exercise? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 289(5), R1448-1458.
doi:10.1152/ajpregu.00824.2004
- Calbet, J. A., Jensen-Urstad, M., van Hall, G., Holmberg, H. C., Rosdahl, H., & Saltin, B. (2004). Maximal muscular vascular conductances during whole body upright exercise in humans. *J Physiol*, 558(Pt 1), 319-331.
doi:10.1113/jphysiol.2003.059287
- Calbet, J. A., Lundby, C., Koskolou, M., & Boushel, R. (2006). Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respir Physiol Neurobiol*, 151(2-3), 132-140. doi:10.1016/j.resp.2006.01.014
- Cardinale, D. A., Larsen, F. J., Jensen-Urstad, M., Rullman, E., Sondergaard, H., Morales-Alamo, D., . . . Boushel, R. (2019). Muscle mass and inspired oxygen influence oxygen extraction at maximal exercise: Role of mitochondrial oxygen affinity. *Acta Physiol (Oxf)*, 225(1), e13110. doi:10.1111/apha.13110
- Charloux, A., Lonsdorfer-Wolf, E., Richard, R., Lampert, E., Oswald-Mammosser, M., Mettaufer, B., . . . Lonsdorfer, J. (2000). A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol*, 82(4), 313-320.
doi:10.1007/s004210000226
- Collins, J. A., Rudenski, A., Gibson, J., Howard, L., & O'Driscoll, R. (2015). Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheff)*, 11(3), 194-201.
doi:10.1183/20734735.001415
- Convertino, V. A. (1987). Fluid shifts and hydration state: effects of long-term exercise. *Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport*, 12(Suppl 1), 136S-139S. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/11539751>

- Convertino, V. A. (2007). Blood volume response to physical activity and inactivity. *Am J Med Sci*, 334(1), 72-79. doi:10.1097/MAJ.0b013e318063c6e4
- Coyle, E. F. (1995). Integration of the physiological factors determining endurance performance ability. *Exerc Sport Sci Rev*, 23, 25-63.
- Coyle, E. F., Hemmert, M. K., & Coggan, A. R. (1986). Effects of detraining on cardiovascular responses to exercise: role of blood volume. *Journal of Applied Physiology*, 60(1), 95-99. doi:10.1152/jappl.1986.60.1.95
- Coyle, E. F., Hopper, M. K., & Coggan, A. R. (1990). Maximal oxygen uptake relative to plasma volume expansion. *Int J Sports Med*, 11(2), 116-119. doi:10.1055/s-2007-1024774
- Del Torto, A., Skattebo, Ø., Hallen, J., & Capelli, C. (2019). Cardiac output with modified cardio-impedance against inert gas rebreathing during sub-maximal and maximal cycling exercise in healthy and fit subjects. *Eur J Appl Physiol*, 119(1), 163-170. doi:10.1007/s00421-018-4011-z
- Dempsey, J. A., & Johnson, B. D. (1992). Demand vs. capacity in the healthy pulmonary system. *Schweiz Z Sportmed*, 40(2), 55-64.
- di Prampero, P. E. (2003). Factors limiting maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol*, 90(3-4), 420-429. doi:10.1007/s00421-003-0926-z
- Ekblom, B., Goldbarg, A. N., & Gullbring, B. (1972). Response to exercise after blood loss and reinfusion. *Journal of Applied Physiology*, 33(2), 175-180. doi:10.1152/jappl.1972.33.2.175
- Ekblom, B., & Hermansen, L. (1968). Cardiac output in athletes. *Journal of Applied Physiology*, 25(5), 619-625. doi:10.1152/jappl.1968.25.5.619
- Ekblom, B., Wilson, G., & Åstrand, P. O. (1976). Central circulation during exercise after venesection and reinfusion of red blood cells. *J Appl Physiol*, 40(3), 379-383. doi:10.1152/jappl.1976.40.3.379

- Fontana, P., Boutellier, U., & Toigo, M. (2009). Reliability of measurements with Innocor during exercise. *Int J Sports Med*, 30(10), 747-753. doi:10.1055/s-0029-1225340
- Gledhill, N., Warburton, D., & Jamnik, V. (1999). Haemoglobin, blood volume, cardiac function, and aerobic power. *Can J Appl Physiol*, 24(1), 54-65. doi:10.1139/h99-006
- Gordon, D., Wood, M., Porter, A., Vetrivel, V., Gernigon, M., Caddy, O., . . . Barnes, R. (2014). Influence of blood donation on the incidence of plateau at VO₂max. *Eur J Appl Physiol*, 114(1), 21-27. doi:10.1007/s00421-013-2743-3
- Gore, C. J., Hahn, A. G., Scroop, G. C., Watson, D. B., Norton, K. I., Wood, R. J., . . . Emonson, D. L. (1996). Increased arterial desaturation in trained cyclists during maximal exercise at 580 m altitude. *J Appl Physiol (1985)*, 80(6), 2204-2210. doi:10.1152/jappl.1996.80.6.2204
- Hainsworth, R. (1990). The Importance of Vascular Capacitance in Cardiovascular Control. *Physiology*, 5(6), 250-254. doi:10.1152/physiologyonline.1990.5.6.250
- Hellsten, Y., & Nyberg, M. (2015). Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*, 6(1), 1-32. doi:10.1002/cphy.c140080
- Hill, D. W., Vingren, J. L., & Burdette, S. D. (2013). Effect of plasma donation and blood donation on aerobic and anaerobic responses in exhaustive, severe-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*, 38(5), 551-557. doi:10.1139/apnm-2012-0361
- Hopkins, W. G. (2015). Spreadsheets for Analysis of Validity and Reliability. *Sportscience*, 19, 36-42.
- Hsia, C. C. W. (2002). Recruitment of Lung Diffusing Capacity: Update of Concept and Application. *Chest*, 122(5), 1774-1783. doi:<https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1774>

- Johnson, D. M., Roberts, J., & Gordon, D. (2019). The acute effects of whole blood donation on cardiorespiratory and haematological factors in exercise: A systematic review. *PLoS One*, *14*(4), e0215346.
doi:10.1371/journal.pone.0215346
- Joyner, M. J., & Casey, D. P. (2015). Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*, *95*(2), 549-601. doi:10.1152/physrev.00035.2013
- Joyner, M. J., & Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol*, *586*(1), 35-44. doi:10.1113/jphysiol.2007.143834
- Judd, T. B., Cornish, S. M., Barss, T. S., Oroz, I., & Chilibeck, P. D. (2011). Time course for recovery of peak aerobic power after blood donation. *J Strength Cond Res*, *25*(11), 3035-3038. doi:10.1519/JSC.0b013e3182132df7
- Kanstrup, I. L., & Ekblom, B. (1982). Acute hypervolemia, cardiac performance, and aerobic power during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *52*(5), 1186-1191. doi:10.1152/jappl.1982.52.5.1186
- Kanstrup, I. L., & Ekblom, B. (1984). Blood volume and hemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power. *Med Sci Sports Exerc*, *16*(3), 256-262.
- Krip, B., Gledhill, N., Jamnik, V., & Warburton, D. (1997). Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc*, *29*(11), 1469-1476. doi:10.1097/00005768-199711000-00013
- Lester, M., Sheffield, L. T., Trammell, P., & Reeves, T. J. (1968). The effect of age and athletic training on the maximal heart rate during muscular exercise. *American Heart Journal*, *76*(3), 370-376. doi:[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(68\)90233-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(68)90233-0)
- Levine, B. D. (2008). .VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol*, *586*(1), 25-34. doi:10.1113/jphysiol.2007.147629

- Levine, B. D., Lane, L. D., Buckey, J. C., Friedman, D. B., & Blomqvist, C. G. (1991). Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation*, *84*(3), 1016-1023. doi:10.1161/01.cir.84.3.1016
- Lundby, C., Montero, D., & Joyner, M. (2017). Biology of VO₂ max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiol (Oxf)*, *220*(2), 218-228. doi:10.1111/apha.12827
- Lundby, C., Robach, P., Boushel, R., Thomsen, J. J., Rasmussen, P., Koskolou, M., & Calbet, J. A. L. (2008). Does recombinant human Epo increase exercise capacity by means other than augmenting oxygen transport? *Journal of Applied Physiology*, *105*(2), 581-587. doi:10.1152/jappphysiol.90484.2008
- Mairböurl, H. (2013). Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol*, *4*, 332. doi:10.3389/fphys.2013.00332
- Martino, M., Gledhill, N., & Jamnik, V. (2002). High VO₂max with no history of training is primarily due to high blood volume. *Med Sci Sports Exerc*, *34*(6), 966-971. doi:10.1097/00005768-200206000-00010
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2014). *Exercise physiology: nutrition, energy and human performance* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Meurrens, J., Steiner, T., Ponette, J., Janssen, H. A., Ramaekers, M., Wehrlin, J. P., . . . Deldicque, L. (2016). Effect of Repeated Whole Blood Donations on Aerobic Capacity and Hemoglobin Mass in Moderately Trained Male Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Sports Med Open*, *2*(1), 43. doi:10.1186/s40798-016-0067-7
- Mier, C. M., Domenick, M. A., Turner, N. S., & Wilmore, J. H. (1996). Changes in stroke volume and maximal aerobic capacity with increased blood volume in men women. *Journal of Applied Physiology*, *80*(4), 1180-1186. doi:10.1152/jappl.1996.80.4.1180

- Millet, G. P., Vleck, V. E., & Bentley, D. J. (2009). Physiological differences between cycling and running: lessons from triathletes. *Sports Med*, 39(3), 179-206. doi:10.2165/00007256-200939030-00002
- Montero, D., Cathomen, A., Jacobs, R. A., Fluck, D., de Leur, J., Keiser, S., . . . Lundby, C. (2015). Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training. *J Physiol*, 593(20), 4677-4688. doi:10.1113/jp270250
- Morganroth, J., Maron, B. J., Henry, W. L., & Epstein, S. E. (1975). Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*, 82(4), 521-524. doi:10.7326/0003-4819-82-4-521
- Mortensen, S. P., Dawson, E. A., Yoshiga, C. C., Dalsgaard, M. K., Damsgaard, R., Secher, N. H., & González-Alonso, J. (2005). Limitations to systemic and locomotor limb muscle oxygen delivery and uptake during maximal exercise in humans. *J Physiol*, 566(Pt 1), 273-285. doi:10.1113/jphysiol.2005.086025
- Munch, G. D., Svendsen, J. H., Damsgaard, R., Secher, N. H., Gonzalez-Alonso, J., & Mortensen, S. P. (2014). Maximal heart rate does not limit cardiovascular capacity in healthy humans: insight from right atrial pacing during maximal exercise. *J Physiol*, 592(2), 377-390. doi:10.1113/jphysiol.2013.262246
- Nielsen, H. B. (2003). Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work capacity. *Scand J Med Sci Sports*, 13(6), 339-358. doi:10.1046/j.1600-0838.2003.00325.x
- Noble, M. I. (1978). The Frank--Starling curve. *Clin Sci Mol Med*, 54(1), 1-7. doi:10.1042/cs0540001
- Panebianco, R. A., Stachenfeld, N., Coplan, N. L., & Gleim, G. W. (1995). Effects of blood donation on exercise performance in competitive cyclists. *Am Heart J*, 130(4), 838-840. doi:10.1016/0002-8703(95)90085-3

- Prefaut, C., Durand, F., Mucci, P., & Caillaud, C. (2000). Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med*, 30(1), 47-61.
doi:10.2165/00007256-200030010-00005
- R. L. Johnson, J., Spicer, W. S., Bishop, J. M., & Forster, R. E. (1960). Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 15(5), 893-902. doi:10.1152/jappl.1960.15.5.893
- Richard, R., Lonsdorfer-Wolf, E., Charloux, A., Doutreleau, S., Buchheit, M., Oswald-Mammosser, M., . . . Lonsdorfer, J. (2001). Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *European Journal of Applied Physiology*, 85(3), 202-207.
doi:10.1007/s004210100458
- Roca, J., Agusti, A. G., Alonso, A., Poole, D. C., Viegas, C., Barbera, J. A., . . . Wagner, P. D. (1992). Effects of training on muscle O₂ transport at VO₂max. *Journal of Applied Physiology*, 73(3), 1067-1076.
doi:10.1152/jappl.1992.73.3.1067
- Rud, B., Foss, Ø., Krstrup, P., Secher, N. H., & Hallén, J. (2012). One-legged endurance training: leg blood flow and oxygen extraction during cycling exercise. *Acta Physiologica*, 205(1), 177-185. doi:10.1111/j.1748-1716.2011.02383.x
- Saltin, B. (1964). Circulatory Response to Submaximal and Maximal Exercise After Thermal Dehydration. *J Appl Physiol*, 19, 1125-1132.
doi:10.1152/jappl.1964.19.6.1125
- Saltin, B., & Astrand, P. O. (1967). Maximal oxygen uptake in athletes. *J Appl Physiol*, 23(3), 353-358. doi:10.1152/jappl.1967.23.3.353
- Saltin, B., & Stenberg, J. (1964). Circulatory Response to Prolonged Severe Exercise. *J Appl Physiol*, 19, 833-838. doi:10.1152/jappl.1964.19.5.833

- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., & Haug, E. (2014). *Menneskets fysiologi* (2nd ed.). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Sawka, M. N., Convertino, V. A., Eichner, E. R., Schnieder, S. M., & Young, A. J. (2000). Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc*, 32(2), 332-348. doi:10.1097/00005768-200002000-00012
- Sawka, M. N., Young, A. J., Pandolf, K. B., Dennis, R. C., & Valeri, C. R. (1992). Erythrocyte, plasma, and blood volume of healthy young men. *Med Sci Sports Exerc*, 24(4), 447-453.
- Schaffartzik, W., Barton, E. D., Poole, D. C., Tsukimoto, K., Hogan, M. C., Bebout, D. E., & Wagner, P. D. (1993). Effect of reduced hemoglobin concentration on leg oxygen uptake during maximal exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 75(2), 491-498. doi:10.1152/jappl.1993.75.2.491
- Schmidt, W., & Prommer, N. (2005). The optimised CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *Eur J Appl Physiol*, 95(5-6), 486-495. doi:10.1007/s00421-005-0050-3
- Schmidt, W., & Prommer, N. (2010). Impact of alterations in total hemoglobin mass on VO₂max. *Exerc Sport Sci Rev*, 38(2), 68-75. doi:10.1097/JES.0b013e3181d4957a
- Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*, 126(5), 1763-1768. doi:10.1213/ane.0000000000002864
- Sequeira, V., & van der Velden, J. (2015). Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev*, 7(4), 421-447. doi:10.1007/s12551-015-0184-4

- Sjogaard, G., & Saltin, B. (1982). Extra- and intracellular water spaces in muscles of man at rest and with dynamic exercise. *Am J Physiol*, 243(3), R271-280.
doi:10.1152/ajpregu.1982.243.3.R271
- Skattebo, Ø., Bjerring, A. W., Auensen, M., Sarvari, S. I., Cumming, K. T., Capelli, C., & Hallen, J. (2020a). Blood volume expansion does not explain the increase in peak oxygen uptake induced by 10 weeks of endurance training. *Eur J Appl Physiol*. doi:10.1007/s00421-020-04336-2
- Skattebo, Ø., Calbet, J. A. L., Rud, B., Capelli, C., & Hallen, J. (2020b). Contribution of oxygen extraction fraction to maximal oxygen uptake in healthy young men. *Acta Physiol (Oxf)*. doi:10.1111/apha.13486
- Solheim, S. A., Bejder, J., Breenfeldt Andersen, A., Morkeberg, J., & Nordsborg, N. B. (2019). Autologous Blood Transfusion Enhances Exercise Performance-Strength of the Evidence and Physiological Mechanisms. *Sports Med Open*, 5(1), 30.
doi:10.1186/s40798-019-0204-1
- Spence, A. L., Naylor, L. H., Carter, H. H., Buck, C. L., Dembo, L., Murray, C. P., . . . Green, D. J. (2011). A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. *J Physiol*, 589(Pt 22), 5443-5452. doi:10.1113/jphysiol.2011.217125
- Spriet, L. L., Gledhill, N., Froese, A. B., & Wilkes, D. L. (1986). Effect of graded erythrocythemia on cardiovascular and metabolic responses to exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 61(5), 1942-1948. doi:10.1152/jappl.1986.61.5.1942
- Stickland, M. K., Lindinger, M. I., Olfert, I. M., Heigenhauser, G. J., & Hopkins, S. R. (2013). Pulmonary gas exchange and acid-base balance during exercise. *Compr Physiol*, 3(2), 693-739. doi:10.1002/cphy.c110048
- Wagner, P. D. (1992). Gas exchange and peripheral diffusion limitation. *Med Sci Sports Exerc*, 24(1), 54-58.

- Wagner, P. D. (1996). Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu Rev Physiol*, 58, 21-50. doi:10.1146/annurev.ph.58.030196.000321
- Warburton, D. E., Gledhill, N., Jamnik, V. K., Krip, B., & Card, N. (1999a). Induced hypervolemia, cardiac function, VO₂max, and performance of elite cyclists. *Med Sci Sports Exerc*, 31(6), 800-808. doi:10.1097/00005768-199906000-00007
- Warburton, D. E., Gledhill, N., & Quinney, H. A. (2000). Blood volume, aerobic power, and endurance performance: potential ergogenic effect of volume loading. *Clin J Sport Med*, 10(1), 59-66. doi:10.1097/00042752-200001000-00011
- Warburton, D. E., Haykowsky, M. J., Quinney, H. A., Humen, D. P., & Teo, K. K. (1999b). Reliability and validity of measures of cardiac output during incremental to maximal aerobic exercise. Part II: Novel techniques and new advances. *Sports Med*, 27(4), 241-260. doi:10.2165/00007256-199927040-00004
- West, J. B. (2009). Comparative physiology of the pulmonary blood-gas barrier: the unique avian solution. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297(6), R1625-1634. doi:10.1152/ajpregu.00459.2009
- Whyte, G. P., George, K., Shave, R., Middleton, N., & Nevill, A. M. (2008). Training induced changes in maximum heart rate. *Int J Sports Med*, 29(2), 129-133. doi:10.1055/s-2007-965783
- Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2013). *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function* (13th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Åstrand, P. O., Cuddy, T. E., Saltin, B., & Stenberg, J. (1964). Cardiac Output During Submaximal and Maximal Work. *J Appl Physiol*, 19, 268-274. doi:10.1152/jappl.1964.19.2.268

Tabelloversikt

Tabell 1: Deltakernes karakteristikk. Data ble registrert på screening-/tilvenningsdag med unntak av én deltaker hvor verdier fra kontrolldagen ble brukt. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. n = 13.	21
Tabell 2: Fysiologiske- og prestasjonsdata for de to fysiske testene på screeningdagen. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. * = signifikant forskjell fra Test 1 _{screen} (p < 0,05). n = 11.	30
Tabell 3: deltakernes hemoglobinmasse, BV, [Hb] og Hct på screeningdagen. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. n = 13.	31
Tabell 4: Fysiologiske- og prestasjonsdata for kontrolldag og eksperimentell dag. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. * = signifikant forskjell fra Test 2 _{kontroll} (p < 0,05). n = 13.	31
Tabell 5: oversikt over prosentvis endring av [Hb] og Hct fra hvilemåling til maksimal intensitet. Data er gjennomsnitt \pm SD. n = 13.	37
Tabell 6: deltakernes kroppsmasse i forkant, og vanninntak underveis, ved testene på kontroll- og eksperimentell dag. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SD. n = 13	37
Tabell 7: Variasjon i målinger av $\dot{V}O_{2maks}$ og \dot{Q}_{maks} på screening- og kontrolldag. Data er presentert som gjennomsnittsverdier. n = 13.	38
Tabell 8: gjennomsnitt \pm SD for diverse variabler ved alle arbeidsbelastninger, målt på kontrolldagen. n = 13.	4
Tabell 9: gjennomsnitt \pm SD for diverse variabler ved alle arbeidsbelastninger, målt på den eksperimentelle dagen. n = 13.	5
Tabell 10: gjennomsnitt \pm SD for tiden deltakerne befant seg på et $\dot{V}O_2$ -platå, for alle tester på kontroll- og eksperimentell dag. Begynnelsen av platået ble definert som tidspunktet hvor første 10-sekunders $\dot{V}O_2$ -måling var \leq 100 ml lavere enn $\dot{V}O_{2maks}$. Slutt på platå ble definert som tidspunktet for utmattelse, og tid på platå ble dermed tiden fra begynnelse til slutt på platå. P-verdier for sammenlikning av Test 1 _{kontroll} mot Test 1-150ml og av Test 2 _{kontroll} mot Test 2-450ml er oppgitt både fra bruk av parett-test og fra bruk av enveis ANOVA for repeterte målinger (med Bonferroni-korreksjoner). n = 13.	6

Figuroversikt

Figur 1: Frank-Starling-kurven. Illustrasjon basert på McArdle et al. (2014), Noble (1978) og Sequeira & van der Velden (2015).	17
Figur 2: eksperimentelt design.....	22
Figur 3: testprotokollen på ergometersykkel. Blodprøver fra armvenen ble kun tatt på kontroll- og eksperimentell dag.....	24
Figur 4: Prosentvis endring i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ sett i sammenheng med volumet av blod tatt ut. Data er presentert som individuelle endringer og gjennomsnitt \pm 95 % KI. * = signifikant forskjell fra Test 2 _{kontroll} ($p < 0,05$). $n = 13$	32
Figur 5: Sammenhengen mellom prosentvis endring i blodvolum og prosentvis endring i $\dot{V}O_{2\text{maks}}$. Data er presentert som lineær regresjon (sammenhengende linje) med 95 % KI (stiplet linje). $n = 13$	33
Figur 6: Prosentvis endring i \dot{Q}_{maks} sett i sammenheng med volumet av blod tatt ut. Data er presentert som individuelle endringer og gjennomsnitt \pm 95 % KI. $n = 13$	34
Figur 7: utviklingen (gjennomsnitt \pm SD) til deltakernes hjertefrekvens (elektrokardiogram), slagvolum (impedans kardiografi) og oksygenpuls (oksygenopptak dividert med hjertefrekvens) på ulike arbeidsbelastninger på kontroll- og eksperimentell dag. * = signifikant forskjell mellom Test 2-450ml og Test 2 _{kontroll} . $n = 12$	35
Figur 8: utviklingen (gjennomsnitt \pm SD) til deltakernes hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) og hematokrit (Hct) fra før til etter flebotomi av 150 ml og 450 ml blod. * = signifikant forskjell fra forrige måling ($p < 0,05$). $n = 13$	36
Figur 9: utviklingen (gjennomsnitt \pm SD) av hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) og hematokrit (Hct) på ulike arbeidsbelastninger på kontroll- og eksperimentell dag. * = signifikant forskjell mellom Test 2-450ml og Test 2 _{kontroll} . $n = 13$	37

Forkortelser

$a\bar{v}\text{-O}_{2\text{diff}}$	Arteriovenøs oksygendifferanse
ATP	Adenosintrifosfat
BV	Blodvolum
CaO_2	Konsentrasjonen av O_2 i arterielt blod
CO	Karbonmonoksid
CO_2	Karbondioksid
CV	Coefficient of variation; variasjonskoeffisient
DBP	Diastolisk blodtrykk
EDV	Endediastolisk volum
EKG	Elektrokardiogram
Hb	Hemoglobin
[Hb]	Hemoglobinkonsentrasjonen i blodet
HbCO%	Karboksyhemoglobin
Hct	Hematokrit
HF	Hjertefrekvens
HF_{maks}	Maksimal hjertefrekvens
KI	Konfidensintervall
[La ⁻]	Laktatkonsentrasjon i kapillærblod
MTT	Mean transit time
N_2O	Dinitrogenoksid
O_2	Oksygen
PAO_2	Partialtrykket av oksygen i alveolene
PaO_2	Partialtrykket av oksygen i arterielt blod
PO_2	Partialtrykket av oksygen
PRBC	Pakkede røde blodceller

\dot{Q}	Hjertets minuttvolum
\dot{Q}_{maks}	Hjertets maksimale minuttvolum
RBCV	Rødt blodcellevolum
RPE	Rating of perceived exertion; subjektiv følelse av utmattelse
RPM	Revolutions per minute; omdreininger per minutt
SaO ₂	Oksygensaturering i arterielt blod
SBP	Systolisk blodtrykk
SEM	Standard error of measurement; typisk målefeil
SD	Standardavvik
SpO ₂	Oksygensaturering i kapillærblod
SV	Hjertets slagvolum
SV _{maks}	Hjertets maksimale slagvolum
TTU	Tid til utmattelse
$\dot{V}O_2$	Oksygenopptak målt over lungene
$\dot{V}O_{2\text{maks}}$	Maksimalt oksygenopptak målt over lungene

Vedlegg

- I. Andre variabler på kontrolldag
- II. Andre variabler på eksperimentell dag
- III. Tid på plata
- IV. Informasjonsskriv til deltakere
- V. Egenerklæring for deltakere

I. Andre variabler på kontrolldag

Tabell 8: gjennomsnitt \pm SD for diverse variabler ved alle arbeidsbelastninger, målt på kontrolldagen. $n = 13$.

Variabel	Hvile	Sub 1	Sub 2	Sub 3	Maks
Test 1_{kontroll}					
$\dot{V}O_2$ (ml \cdot min ⁻¹)	399 \pm 76	1639 \pm 389	2139 \pm 475	2661 \pm 540	4700 \pm 667
RPE (6-20)	-	8,4 \pm 1,5	10,8 \pm 1,4	12,7 \pm 0,7	18,7 \pm 1,2
[La ⁻] (mmol \cdot l ⁻¹)	1,0 \pm 0,3	1,3 \pm 0,4	1,3 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	12,8 \pm 1,4
RER (CO ₂ /O ₂)	0,97 \pm 0,12	0,86 \pm 0,05	0,92 \pm 0,04	0,96 \pm 0,03	1,19 \pm 0,05
VE (l \cdot min ⁻¹)	14,6 \pm 4,1	38,0 \pm 8,9	51,5 \pm 11,6	67,7 \pm 14,3	194,9 \pm 29,4
PF (pust \cdot min ⁻¹)	13 \pm 3	20 \pm 3	23 \pm 3	27 \pm 4	59 \pm 8
SpO ₂ (%)	99,1 \pm 0,8	98,2 \pm 1,0	98,0 \pm 1,0	97,0 \pm 1,0	95,3 \pm 1,1
RPM (runder \cdot min ⁻¹)	-	80 \pm 8	82 \pm 8	83 \pm 9	-
Belastning (W)	-	90 \pm 32	138 \pm 36	185 \pm 42	384 \pm 50
Test 2_{kontroll}					
$\dot{V}O_2$ (ml \cdot min ⁻¹)	386 \pm 59	1668 \pm 408	2156 \pm 462	2707 \pm 544	4750 \pm 694
RPE (6-20)	-	8,5 \pm 1,3	11,4 \pm 1,1	12,8 \pm 0,8	18,8 \pm 0,8
[La ⁻] (mmol \cdot l ⁻¹)	1,4 \pm 0,5	1,4 \pm 0,5	1,3 \pm 0,5	1,8 \pm 0,5	11,8 \pm 0,5
RER (CO ₂ /O ₂)	0,91 \pm 0,11	0,81 \pm 0,05	0,88 \pm 0,04	0,93 \pm 0,04	1,15 \pm 0,05
VE (l \cdot min ⁻¹)	13,2 \pm 3,5	38,1 \pm 9,7	51,6 \pm 11,6	69,0 \pm 15,3	194,6 \pm 32,5
PF (pust \cdot min ⁻¹)	13 \pm 3	21 \pm 3	23 \pm 4	27 \pm 5	60 \pm 9
SpO ₂ (%)	98,7 \pm 0,9	98,4 \pm 1,0	98,0 \pm 1,0	97,6 \pm 1,2	95,7 \pm 1,4
RPM (runder \cdot min ⁻¹)	-	80 \pm 8	82 \pm 8	83 \pm 9	-
Belastning (W)	-	90 \pm 32	138 \pm 36	185 \pm 42	381 \pm 51

II. Andre variabler på eksperimentell dag

Tabell 9: gjennomsnitt \pm SD for diverse variabler ved alle arbeidsbelastninger, målt på den eksperimentelle dagen. $n = 13$.

Variabel	Hvile	Sub 1	Sub 2	Sub 3	Maks
Test 1-150ml					
$\dot{V}O_2$ (ml \cdot min ⁻¹)	353 \pm 85	1646 \pm 422	2132 \pm 461	2690 \pm 547	4656 \pm 707
RPE (6-20)	-	8,2 \pm 1,2	10,1 \pm 1,3	12,5 \pm 0,9	19,0 \pm 0,9
[La ⁻] (mmol \cdot l ⁻¹)	1,0 \pm 0,4	1,2 \pm 0,5	1,3 \pm 0,5	2,0 \pm 0,5	12,7 \pm 1,5
RER (CO ₂ /O ₂)	0,95 \pm 0,11	0,86 \pm 0,05	0,93 \pm 0,03	0,97 \pm 0,03	1,19 \pm 0,06
VE (l \cdot min ⁻¹)	12,5 \pm 4,4	37,8 \pm 9,1	51,3 \pm 11,0	68,6 \pm 14,7	193,2 \pm 37,8
PF (pust \cdot min ⁻¹)	13 \pm 2	20 \pm 3	23 \pm 4	27 \pm 4	59 \pm 9
SpO ₂ (%)	99,4 \pm 0,7	99,0 \pm 0,8	98,4 \pm 1,0	97,5 \pm 1,4	95,3 \pm 1,1
RPM (runder \cdot min ⁻¹)	-	80 \pm 8	82 \pm 8	83 \pm 9	-
Belastning (W)	-	90 \pm 32	138 \pm 36	185 \pm 42	380 \pm 54
Test 2-450ml					
$\dot{V}O_2$ (ml \cdot min ⁻¹)	370 \pm 95	1655 \pm 423	2145 \pm 483	2683 \pm 552	4429 \pm 697
RPE (6-20)	-	8,3 \pm 1,7	10,8 \pm 1,3	12,7 \pm 0,9	19,3 \pm 0,8
[La ⁻] (mmol \cdot l ⁻¹)	1,4 \pm 0,6	1,3 \pm 0,6	1,3 \pm 0,5	1,9 \pm 0,6	11,5 \pm 1,2
RER (CO ₂ /O ₂)	0,88 \pm 0,9	0,82 \pm 0,05	0,90 \pm 0,04	0,93 \pm 0,03	1,16 \pm 0,06
VE (l \cdot min ⁻¹)	12,5 \pm 4,4	38,2 \pm 9,5	53,3 \pm 13,2	70,7 \pm 17,4	189,7 \pm 33,8
PF (pust \cdot min ⁻¹)	13 \pm 3	21 \pm 3	24 \pm 4	29 \pm 6	57 \pm 7
SpO ₂ (%)	99,3 \pm 0,8	99,2 \pm 1,0	98,8 \pm 1,0	97,9 \pm 1,4	95,3 \pm 1,4
RPM (runder \cdot min ⁻¹)	-	80 \pm 8	83 \pm 8	83 \pm 9	-
Belastning (W)	-	90 \pm 32	138 \pm 36	185 \pm 42	369 \pm 54

III. Tid på platå

Tabell 10: gjennomsnitt \pm SD for tiden deltakerne befant seg på et $\dot{V}O_2$ -platå, for alle tester på kontroll- og eksperimentell dag. Begynnelsen av platået ble definert som tidspunktet hvor første 10-sekunders $\dot{V}O_2$ -måling var ≤ 100 ml lavere enn $\dot{V}O_{2maks}$. Slutt på platå ble definert som tidspunktet for utmattelse, og tid på platå ble dermed tiden fra begynnelse til slutt på platå. P-verdier for sammenlikning av Test 1_{kontroll} mot Test 1-150ml og av Test 2_{kontroll} mot Test 2-450ml er oppgitt både fra bruk av paret t-test og fra bruk av enveis ANOVA for repeterte målinger (med Bonferroni-korreksjoner). $n = 13$.

Variabel	Test 1 _{kontroll}	Test 1-150ml	Test 2 _{kontroll}	Test 2-450ml
Tid på platå (sek)	60,8 \pm 18,5	58,5 \pm 17,7	52,3 \pm 24,2	76,9 \pm 33,5
p-verdi, paret t-test	0,778		0,082	
p-verdi, RM ANOVA	> 0,999		0,247	

RM ANOVA; enveis ANOVA for repeterte målinger.



FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET

EFFEKTEN AV BLODVOLUM PÅ MAKSIMALT OKSYGENOPPTAK

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å undersøke effekten av blodvolumet på hjertets maksimale pumpekapasitet (minuttvolum) og det maksimale oksygenopptaket. Blodvolumet (antall liter blod i kroppen) er en begrensende faktor for både hjertets maksimale minuttvolum og det maksimale oksygenopptaket, og dermed også begrensende for prestasjonen i kondisjonsidretter. Reduksjoner av blodvolumet, som ved en standard bloddonasjon hos blodbanken (450 ml), er tidligere indikert å redusere maksimalt minuttvolum og -oksygenopptak. Det er derimot uklart om kroppen kan kompensere for mindre blodtap (<200ml), slik at det maksimale minuttvolumet og -oksygenopptaket kan opprettholdes. I denne studien skal vi derfor studere effekten av å redusere blodvolumet med 150ml sammenliknet med 450ml på det maksimale minuttvolumet og -oksygenopptaket.

Vi søker til denne studien menn i alderen 18 – 35 år, som karakteriseres som «moderat til godt trent» når det gjelder utholdenhets- og kondisjonstrening. Videre må du være frisk, normalvektig (kroppsmasseindeks under 25) og ikke røyke.

Om du har lest denne informasjonen og ønsker å delta som forsøksperson, ber vi deg om å skrive under og returnere den siste siden på dette skrivet til oss. Du kan når som helst i etterkant trekke deg fra studien uten å oppgi en grunn.

Ansvarlig for studien er Norges idrettshøgskole, og prosjektleder er professor Jostein Hallén. PhD-student Øyvind Skattebo og masterstudent Espen S. Johansen (986 62 882, espen.spro@live.no) vil ha det praktiske ansvaret for den daglige driften underveis i studien, og studien vil henholdsvis inngå i deres doktorgradsavhandling og masteroppgave.

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET?

I dette prosjektet må du som forsøksperson møte til testing på tre ulike dager med ca. 1 ukes mellomrom, hvor hvert oppmøte varer ca. 4 timer. Du må være klar over at deltakelse i prosjektet medfører tøffe fysiske anstrengelser på en ergometersyssel og at det, på den ene testdagen, skal tappes 450ml blod fra deg i løpet av forsøket. Dette tilsvarer mengden blod som gis ved standard bloddonasjon i blodbanken. Innhold på de tre testdagene beskrives under og listes opp i tabell 1 med ca. tidsbruk.

På den første dagen vil det først tas en liten blodprøve fra en armvene. Deretter gjennomføres to tester av maksimalt oksygenopptak på ergometersyssel med 90 minutters mellomrom/hvile. Disse testene begynner med 10-15 minutter standardisert oppvarming etterfulgt av en trappetrinnsprotokoll med gradvis økende belastning til utmattelse. Underveis vil det tas blodprøver fra fingerstikk for å måle laktatkonsentrasjon. Helt til slutt måles blodvolumet. Dette gjøres ved å gjenpuste en svært liten mengde karbonmonoksid-gass i to minutter i et glass-spirometer og det skal tas blodprøver fra fingerstikk.

På den andre dagen gjennomføres to tester av maksimalt oksygenopptak, tilnærmet identisk som på dag 1. Før forsøket festes det elektroder på overkroppen for å måle hjertes aktivitet og minuttvolum. Det settes også en venflon (tynt plastrør) i en armvene for å ta blodprøver underveis i forsøket.

På den tredje dagen gjennomføres to sykkeltester, slik som på dag 2, men før den første testen tappes det ut 150 ml blod fra en venflon i en armvene og før den andre testen tappes det ytterligere 300 ml.

Tabell 1. Innholdet og estimert tidsbruk på de tre oppmøtedagene.

Screening- og tilvenningsdag (dag 1)		Kontrolldag (dag 2)		Eksperimentell dag (dag 3)	
Hva	Tid (min)	Hva	Tid (min)	Hva	Tid (min)
Informasjon	30	Venflon	20	EKG elektroder	30
Blodprøve	10	EKG elektroder	30	Venflon	20
Fysisk test 1	40	Fysisk test 1	40	Blodtapping (1,5dl)	30
Hvile	90	Hvile	90	Fysisk test 1	40
Fysisk test 2	40	Fysisk test 2	40	Hvile	60
Blodvolum	30			Blodtapping (3dl)	30
				Fysisk test 2	40
SUM	~4 timer	SUM	~4 timer	SUM	~4,5 time

I prosjektet vil vi innhente og registrere diverse opplysninger om deg. Dette vil være alder, antropometriske mål, trening du gjør under og utenom forsøket og data fra de ulike testene vi skal gjennomføre. Det vil med andre ord kun innhentes informasjon som er av direkte relevans for formålet med studien.

MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Ved å delta i dette prosjektet vil du få målt ditt maksimale oksygenopptak og -minuttvolum og du vil få en god indikasjon på din fysiske form. Deltakelse i prosjektet vil også gi deg et godt innblikk i hvordan forskning bedrives.

Deltakelse vil kreve at du setter av noe tid, men det vil bli lagt til rette for å gjennomføre testdagene på et tidspunkt som passer. Testene er ikke vanskelige å gjennomføre, men testing av maksimalt minuttvolum og - oksygenopptak krever at man sykler til utmattelse. Dette vil være anstrengende, men testen er kort og medfører normalt ingen risiko for friske individer.

Når vi tar blodprøver (fingerstikk og venflon) vil det alltid være en viss risiko for infeksjon. Denne risikoen vil bli redusert ved at alle prøver tas under sterile forhold av erfarent personell. Det kan komme litt misfarging på innstikkstedet som en følge av blødning under huden, men dette minimaliseres ved at det holdes et hardt trykk på innstikkstedet etter at sprøytenålen og veneflonen er fjernet.

Tapping av blod i så små mengder som 150ml og 450ml gir normalt ingen negative helsemessige konsekvenser. En standard bloddonasjon hos blodbanken er til sammenlikning på 450 – 500ml. Etter blodtapping kan noen oppleve svimmelhet når man reiser seg opp, men svimmelheten blir normalt borte om man setter seg eller legger seg ned. Under sykling vil man normalt ikke oppleve noen svimmelhet etter blodtapping. Etter tapping av 450ml vil man kunne oppleve at den fysiske formen reduseres noe. Imidlertid vil dette normaliseres gradvis i etterkant ved at kroppen vil øke produksjonen av røde blodceller.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE SITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Hvis du velger å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Øyvind Skattebo (oyvind.skattebo@nih.no; 97105742) eller Jostein Hallén (jostein.hallen@nih.no; 97039433)

DITT PERSONVERN – HVORDAN VI OPPBEVARER OG BRUKER DINE OPPLYSNINGER?

Vi vil bare bruke opplysningene om deg til formålene vi har fortalt om i dette skrivet. Vi behandler opplysningene konfidensielt og i samsvar med personvernregelverket.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenner opplysninger. En kode knytter deg til opplysninger gjennom en navneliste som oppbevares innelåst og adskilt fra øvrige data. 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.

Prosjektet skal etter planen avsluttes 01.06.2020. Informasjon om deg vil bli oppbevart i 5 år etter prosjektslutt for etterprøvbarehet og kontroll før de slettes.

Prosjektleder har ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet og at opplysninger om deg blir behandlet på en sikker måte.

DINE RETTIGHETER

Så lenge du kan identifiseres i datamaterialet, har du rett til:

- innsyn i hvilke personopplysninger som er registrert om deg,
- å få rettet personopplysninger om deg,
- få slettet personopplysninger om deg,
- få utlevert en kopi av dine personopplysninger (dataportabilitet), og
- å sende klage til personvernombudet eller Datatilsynet om behandlingen av dine personopplysninger.

HVA GIR OSS RETT TIL Å BEHANDLE PERSONOPPLYSNINGER OM DEG?

Vi behandler opplysninger om deg basert på ditt samtykke.

På oppdrag fra Norges idrettshøgskole har NSD – Norsk senter for forskningsdata AS vurdert at behandlingen av personopplysninger i dette prosjektet er i samsvar med personvernregelverket.

HVOR KAN JEG FINNE UT MER?

Hvis du har spørsmål til studien, eller ønsker å benytte deg av dine rettigheter, ta kontakt med:

- Prosjektansvarlig: Jostein Hallén (jostein.hallen@nih.no, 97039433) eller Øyvind Skattebo (97105742, oyvind.skattebo@nih.no)
- Vårt personvernombud: Karine Justad, epost karine.justad@nih.no, telefon: 23 26 20 89/975 36 704
- NSD – Norsk senter for forskningsdata AS, epost (personverntjenester@nsd.no) eller telefon: 55 58 21 17.

FORSIKRING

Alle deltakerne er forsikret ved at NIH som statlig institusjon er selvassurandør.

GODKJENNING

Studien er godkjent av intern etisk komite ved Norges idrettshøgskole (saksnummer: 100-190819).

SAMTYKKE TIL DELTAKELSE I PROSJEKTET

Jeg har mottatt og forstått informasjon om prosjektet «Effekten av blodvolum på maksimalt oksygenopptak», og har fått anledning til å stille spørsmål.

Jeg samtykker til:

- å delta i datainnsamlingen som er beskrevet ovenfor
- at mine personopplysninger lagres i 5 år etter prosjektslutt for etterprøvbarehet og kontroll

Jeg samtykker til at mine opplysninger behandles frem til prosjektet er avsluttet, ca. 01.06.2020.

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver

Egenerklæring for forsøkspersoner

Etternavn:	Fornavn:
Fødselsdato:	
E-post:	
Tlf.:	
FP nr.	
Idrettsbakgrunn (angi omtrent hvor mange timer du trener per uke):	

Takk for at du vurderer å delta som forsøksperson ved Norges idrettshøgskole! Før du kan delta, må vi imidlertid kartlegge om din deltakelse kan medføre noen form for helse- eller skaderisiko. Vær snill å lese gjennom alle spørsmålene nøye og svar ærlig ved å krysse av for JA eller NEI. Hvis du er i tvil, bør du be om å få snakke med legen som er ansvarlig for forsøket.

Hvis du krysser av for JA på ett eller flere av disse spørsmålene, må du gjennomgå en legeundersøkelse før forsøksstart.

Spørsmål	JA	NEI
1. Kjenner du til at du har en hjertesjukdom?		
2. Hender det du får brystmerter i hvile eller i forbindelse med fysisk aktivitet?		
3. Kjenner du til at du har høyt blodtrykk?		
4. Bruker du for tiden medisiner for høyt blodtrykk eller hjertesjukdom? (f.eks. vanndrivende midler)?		
5. Har noen av dine foreldre, søsken eller barn fått hjerteinfarkt eller dødd plutselig (før fylte 55 år for menn og 65 år for kvinner)?		
6. Røyker du?		
7. Har du besvimt i løpet av de siste seks månedene?		
8. Hender det du mister balansen på grunn av svimmelhet?		
9. Har du sukkersjuka (diabetes)?		
10. Får du allergiske eller hypersensitive reaksjoner av bedøvelse?		
11. Kjenner du til noen annen grunn til at din deltakelse i prosjektet kan medføre helse- eller skaderisiko?		

Gi beskjed straks dersom din helsesituasjon forandrer seg fra nå og til undersøkelsen er ferdig, f.eks. ved at du blir forkjølet eller får feber.

Sted – dato

Underskrift