

Ann-Iren Holstad

Kardiopulmonale belastningsprotokoller på tredemølle for pasienter med kols

En retrospektiv observasjonsstudie

Masteroppgave i idrettsmedisin
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2020

SAMMENDRAG

BAKGRUNN: Dagens litteratur har en mangel på studier om tredemølleprotokoller for kardiopulmonale belastningstester (CPET). «Glittreprotokollene» ble utformet i 1992 av Dr. Carl Christian Christensen, på Glittrelinikken (nå LHL-sykehuset Gardermoen), og består av 4 tredemølleprotokoller, med ulik startbelastning, som brukes mye i klinisk sammenheng på pasienter med lunge- og hjertesykdommer for å kartlegge deres aktivitetstoleranse og sykdomsutvikling. Derimot mangler protokollene en forskningsbasert kvalitetssikring, og det derfor ønskelig i denne oppgaven å undersøke protokollenes egnethet i forhold til CPET-testing av pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), for å bidra til flere studier på tredemølleprotokoller.

METODE: 80 pasienter med kols (45% kvinner og 55% menn, i alderen 40-89 år) ble inkludert etter en gjennomgang av LHL-sykehuset Gardermoens testoversikt over alle pasienter med gjennomført CPET-test. Disse ble så fordelt i 4 grupper avhengig av hvilken CPET-protokoll som var benyttet. Pasientenes CPET- resultater ble studert og vurdert opp mot ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) i forhold til: 1) andelen pasienter som oppnådde kriteriene for maksimal innsats, 2) hvor lang stressfase-tid deltakerne med innfridd kriterier hadde, 3) om de 4 undersøkte protokollene bestod av anbefalte faser (hvile-stress-recovery) og 4) om de 4 undersøkte protokollene ga lineære utfallsvariabler som muliggjør tolkning av kardiopulmonal respons.

RESULTAT: 91% av alle pasientene oppnådde ≥ 1 endekriterium for maksimal innsats. 37% av pasientene oppnådde sitt/sine endekriterier innenfor anbefalt tid på 8-12 min, mens den totale gjennomsnittstiden for alle som hadde innfridd ≥ 1 endekriterium var 09:24 min. Fordelt på protokollgrupper var gjennomsnittstiden for de som hadde innfridd ≥ 1 endekriterium fra ca 8 til 10 min. Samtlige protokoller inneholdt hvile-stress-recoveryfase, medførte ingen skader/uhell, og ga lineær utvikling av utfallsvariablene.

KONKLUSJON: På bakgrunn av oppgavens kriterier og resultater kan man si at «Glittreprotokollene» egner seg til bruk for CPET-testing på tredemølle av pasienter med kols, i alderen 40-89 år. Det anbefales likevel mer forskning på området for å understøtte oppgavens funn.

FORORD

«Hver gang jeg har skrevet fire ord, stryker jeg ut tre», (Boileau-Despréaux, u.å). Et sitat som oppsummerer min vei gjennom denne masteroppgaven ganske godt. De utallige timene med retting, sletting og omskriving har noen ganger fått veien mot målet til å virke uendelig lang, og medført en god dose frustrasjon og oppgitthet. Allikevel sitter jeg her nå med et stort smil om munnen og ser på det ferdige resultatet. På grunn av denne masteroppgaven har jeg lært så utrolig mye og jeg sitter igjen med mange erfaringer jeg ikke ville vært foruten! Jeg er utrolig stolt av å være i mål og det er mange jeg ønsker å rette en stor takk til.

Først vil jeg å takke min hovedveileder Anne Edvardsen for at all din tid, hjelp, engasjement og gode tilbakemeldinger. Jeg har satt utrolig pris på at din dør alltid har stått åpen og at ingen spørsmål har vært for dumme. En takk rettes også til min biveileder Trine Stensrud for alle god råd, lure tips og motiverende ord.

Takk til alle mine gode kollegaer på LHL-sykehuset som har holdt motivasjonen min oppe, lidd seg gjennom mine frustrasjonsutbrudd og brukt av sin tid på å hjelpe meg med stort og smått til denne oppgaven. Jeg ønsker også å takke Anne Frostad for at hun motiverte meg helt fra starten til å begynne på masterstudie og stå løpet ut.

Til slutt ønsker jeg å takke mine nærmeste. Først min mann som har vært en uvurderlig støtte når motivasjonen har vært på bønn, tårene har trillet og banneordene har sittet løst. Dine små spillopper for å få meg til å smile igjen og tiltak for at jeg skal få luftet hodet har jeg satt veldig pris på. I tillegg er du jo en ganske stor grunn til at jeg fortsatt har en pc☺ En stor takk rettes også til mamma og pappa for all oppmuntring og god støtte underveis. Dette hadde ikke vært mulig uten dere alle, og jeg er evig takknemlig.

Jessheim, Oktober 2020

Ann-Iren Holstad

Innholdsfortegnelse

DEFINISJONER OG BEGREPSAVKLARINGER	5
1.0 INNLEDNING	7
1.1 PRESENTASJON AV TEMA.....	7
1.2 BAKGRUNN FOR VALG AV OPPGAVE.....	10
1.3 HENSIKT MED OPPGAVEN.....	10
1.4 DISPOSISJON.....	11
1.5 PROBLEMSTILLING OG HYPOTESER	12
1.5.1 Problemstilling:.....	12
1.5.2 Hypoteser	12
2.0 TEORI	13
2.1 ARBEIDSFYSIOLOGI.....	13
2.1.1 Energiomsetning	13
2.1.2 Oksygentransportkjeden	14
2.1.2.1 Lungeventilasjon.....	15
2.1.2.2 Gassutveksling	15
2.1.2.3 Transport av oksygen og karbondioksid.....	16
2.1.2.4 Diffusjon av oksygen og karbondioksid i cellene.....	17
2.1.2.5 Oksygentransportkjedens reaksjon på aktivitet	18
2.2 KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM (KOLS).....	19
2.2.1 Emfysem	20
2.2.2 Kronisk bronkitt.....	21
2.2.3 Kols og fysisk arbeidsevne	21
2.3 KARDIOPULMONAL BELASTNINGSUNDERSØKELSE (CPET).....	24
2.3.1 CPET-målinger	26
2.3.1.1 Spirometri	26
2.3.1.2 Maksimal voluntær ventilasjon (MVV)	26
2.3.1.3 Inspiratorisk kapasitet (IC)	27
2.3.1.4 Elektrokardiogram (Ekg)	28
2.3.1.5 Blodtrykk.....	28
2.3.1.6 Pulsoksymetri (SpO ₂)	29
2.3.2 Testrisiko og kontraindikasjoner.....	30
2.3.3 Ergometer.....	31
2.3.4 Protokoller.....	33
2.3.5 Målenøyaktighet	37
2.5 UTFALLSVARIABLER	38
2.5.1 Maksimalt oksygenopptak ($\dot{V}O_{2max}/\dot{V}O_{2peak}$).....	39
2.5.2 Maksimal ventilasjon (V_{Epeak})	40
2.5.3 Hjerterfrekvens (HR_{max})	41
2.5.4 Respiratorisk utvekslingskoeffisient (RER)	41
2.5.5 Blodlaktat (La^-)	42
2.5.6 BORG CR10 skala.....	43
3.0 METODE OG UTSTYR	44
3.1 DESIGN.....	44
3.2 INKLUSJON- OG EKSKLUSJONSKRITERIER	45
3.3 UTVALG	45
3.4 EVALUERINGSKRITERIER	46

3.5 GJENNOMFØRING	47
3.6 LITTERATURSØK	53
3.7 STATISTIKK	53
3.8 ETIKK	54
4.0 RESULTAT	55
4.1 UTVALG	55
4.2 CPET-RESULTATER	57
4.2.1 Endekriterier	57
4.2.2 Desaturasjon og IC-reduksjon.....	59
4.2.3 Endekriterier og tidsbruk	60
4.3.4 Avbrytelse av test.....	61
4.3 PROTOKOLL	62
5.0 DISKUSJON	63
5.1 HOVEDFUNN	63
5.2 DISKUSJON AV RESULTATER.....	63
5.2.1 Endekriterier	63
5.2.1.1 $\dot{V}O_{2peak}$	66
5.2.1.2 Respiratorisk utvekslingsratio (RER)	67
5.2.1.3 Laktat	69
5.2.1.4 Hjerterefrekvens (HR)	72
5.2.1.5 $\dot{V}E_{peak}$	74
5.2.1.6 Borg CR10	77
5.2.2 Tidsbruk	78
5.2.3 Protokolloppsett	80
5.3 DISKUSJON AV METODE	83
5.3.1 Studiedesign	83
5.3.2 Forsøksmetodene	84
5.3.3 Utvalg og representativitet.....	87
5.3.4 Skader/uhell	88
5.3.5 Valg av ergometer.....	89
5.4 STUDIENS POSITIVE OG NEGATIVE SIDER.....	90
6.0 PRAKTISKE IMPLIKASJONER.....	92
7.0 KONKLUSJON	93
REFERANSELISTE	94
TABELLOVERSIKT	109
FIGUROVERSIKT	110
VEDLEGG	111

DEFINISJONER OG BEGREPSAVKLARINGER

Belastningstest	Undersøkelse av hvordan hjertet og lungene responderer på stress ved fysisk belastning og arbeid. Gjennomføres i hovedsak på tredemølle eller ergometersykkel
CPET	«Cardiopulmonary exercise test». En kardiopulmonal undersøkelse med måling av oksygenopptak ($\dot{V}O_2$), utskilt karbondioksid ($\dot{V}CO_2$), minuttventilasjon, oksygenmetning, blodtrykk og EKG
Belastningsprotokoll	En bestemt oppskrift på hvordan en belastningstest skal gjennomføres. Den beskriver startbelastning, hvordan helning eller fart skal øke i løpet av en viss tid, samt ønsket tidsvarighet på testen
Aktivitetsskapasitet	Den maksimale anstrengelsen/belastningen en person kan opprettholde under aktivitet
Aktivitetstoleranse	Aktivitetsskapasiteten til et individ. Målt som evnen til å holde ut aktivitet og/eller maksimal belastning oppnådd under en aktivitetsperiode
Aktivitetsintoleranse	Manglende/reduert evne til å utøve fysisk aktivitet som man normalt hadde forventet, enten i form av belastning eller varighet. Det er ikke en sykdom i seg selv, men et resultat av ulike fysiologiske og evt. psykologiske uregelmessigheter.
Funksjonell kapasitet	Et individs kroppslige evne til å utføre dagligdagse/arbeidsrettede oppgaver i dagliglivet
Glittreprotokoller	Fastsatte protokoller som er utviklet av tidligere Glittresykehuset, nå LHL-sykehuset Gardermoen
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
$\dot{V}O_2$	Oksygenopptak (L/min)
$\dot{V}O_{2max}$	Maksimalverdi for oksygenopptak når oksygenopptaket når et platå og eventuelt går ned selv om belastningen øker (ml/min/kg)
$\dot{V}O_{2peak}$	En persons høyeste registrerte verdi for oksygenopptak (ml/min/kg) under en belastningstest
$\dot{V}CO_2$	Karbondioksidutskillelse (L/min)

FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av ekspirasjonen (L)
RER	Respiratory exchange ratio = respiratorisk utvekslingsratio. Forholdet mellom $\dot{V}CO_2$ og $\dot{V}O_2$ (CO_2 avgitt/ O_2 opptatt)
HF	Hjertefrekvens (slag/min)
V _t	Tidevolum. Den mengden luft som ventileres i løpet av en normal respirasjonssyklus uten ekstra anstrengelse. Tidevolumet er ca 0,5 L hos en normal frisk person (L)
VE	Ventilasjon pr minutt. $VE = V_t * BF$ (L/min)
BF	Pustefrekvens
BR	Pustereserve (%)
SpO ₂	Oksygenmetning målt med pulsoksymeter (%)
SaO ₂	Oksygenmetning målt artielt (%)
PaO ₂	Partialtrykket av oksygen (kPa)
PaCO ₂	Partialtrykket av karbondioksid (kPa)
IC	Inspiratorisk kapasitet
Laktat	(mmol/L)
TLC	Total lungekapasitet
RV	Restvolum
FVC	Forsert vital kapasitet
FRC	Funksjonell restkapasitet
Dyspné	Tungpust. Subjektiv opplevelse av pustebesvær
Muskelfatigue	Muskelen reduserte evne til å generere kraft.
ATP	En energirik forbindelse som er involvert i alle energirike prosesser i kroppen
Gassutveksling	Kalles også diffusjon. Skjer når oksygen og karbondioksid går fra et område med høy konsentrasjon av gassen til et område med lavere konsentrasjon.

1.0 INNLEDNING

1.1 PRESENTASJON AV TEMA

Mennesket har i all tid vært opptatt av å forhindre, forebygge og helbrede sykdommer (Skålevåg, 2019). Antikkens Hellas anses ofte som den moderne medisins begynnelse, grunnet Hippokrates, som isteden for å tro at sykdommer var en straff fra gudene, begynte å se på andre teorier om hva som forårsaket sykdommene (Mahler & O'Donnell, 2005). Denne alternative og revolusjonerende tankegangen kan også ansees som starten på utviklingen av undersøkelsesmetoder for å øke menneskets forståelse av kropp og sykdom (Mahler & O'Donnell, 2005).

Utviklingen av lungefunksjonstester har sin bakgrunn i den greske legen Galen, som videreførte Hippokrates sin tankemåte, og var den første til å måle tidevolum hos en gutt, ved å få gutten til å puste inn i en blære fra et dyr (Gulsvik & Stavem, 2012). I 1852 ble den første store befolkningsstudien om lungevolum publisert, og i takt med den teknologiske utviklingen, ble det utformet en bred variasjon av tester for å sjekke de statiske (TLC, RV, FVC) og dynamiske (FEV₁, FRC) lungevolumene i hvile (Gulsvik & Stavem, 2012).

Derimot ble det etter hvert erfart at selv om lungefunksjonstester i hvile var relevante for patologien, bidro de kun med en delforklaring av sykdomsbilde til pasienter med lunge-, samt hjerte- og /eller muskelsykdommer, når det kom til deres funksjonsbegrensninger ved gjennomføring av aktiviteter, hvor belastningen er økende og høyere enn hvilenivå (Gulsvik & Stavem, 2012). Med bakgrunn i at den fysiologiske funksjonsevnen er et komplekst system, hvor en svikt hvor som helst i dette systemet kan gi funksjonsbegrensning, dyspné, muskelfatigue og/eller smerter, forstod man at det var nødvendig å utvikle tester, som omfattet målinger av ventilasjon, sirkulasjon, muskulære og cellulære oksidative systemer under belastning, for å kunne kartlegge og få en fullverdig forståelse av pasientens funksjonsbegrensning (Gulsvik & Stavem, 2012).

Resultatet av dette var utviklingen av kardiopulmonale belastningsundersøkelser (cardiopulmonal exercise test = (CPET)), som med tiden har blitt stadfestet som

gullstandarden innenfor belastningsundersøkelser (Roca et al, 1997). Hensikten med en CPET er at man ved å utsette pasientens fysiologiske system for gradvis økende stress, mens variabler som gassutveksling (O₂, CO₂), hjerterefrekvens, blodtrykk og minuttventilasjon måles, vil man kunne avdekke eventuelle begrensninger i systemet underveis i belastningen (Palange et al, 2007; Bonini & Fiorenzano, 2017).

Resultatet og kvaliteten av en CPET er derfor helt avhengig av standardiserte retningslinjer og gode protokoller, for at reelle fysiologiske responser på aktivitet skal forekomme. Dette er også spesielt viktig når testen brukes på pasienter med lunge-, hjerte og/eller muskelsykdommer, da deres fysiologiske respons vil være annerledes enn hos friske individer (Radtke et al, 2019). Derfor har European Respiratory Society (ERS), American Thoracic Society og American College of Chest Physicians (ATS/ACCP) kommet med flere oversiktsartikler ang temaet de siste årene for å imøtekomme dette kravet (Radtke et al, 2019). Beklageligvis har disse artiklene fokusert mest på terminologien og verdien rundt CPET, samt de teknologiske og fysiologiske hensyn som burde tas, og ikke så mye på standardisering av den tekniske gjennomførelsen (Radtke et al, 2019).

Tilsvar på dette kom i desember 2019, da ERS publiserte en ny oversiktsartikkel bestående av 595 artikler med totalt 26 523 inkluderte deltakere, hvor fokuset var rettet mot evidensbasert standardisering av den tekniske utførelsen av CPET på pasienter med lungesykdommer, for å kunne stadfeste grundigere retningslinjer og protokoller (Radtke et al, 2019). Med tanke på at pasienter under en CPET oftest belastes på tredemølle eller ergometersykkel, men at både ergometerbruk og protokollvaner varierer mye fra land til land, vil grundigere retningslinjer og protokoller trolig bidra til en mer likhet i praksisen rundt om i verden (Roca et al, 1997, Radtke et al, 2019; ATS/ACCP, 2003). Dette vil også gjelde på nasjonalt nivå, hvor man f.eks. i Norge har større tradisjon for bruk av tredemølle, enn i resten av Europa, men allikevel har store forskjeller i bruk av protokoller mellom klinikker (Loe, Steinshamn & Wisløff, 2014; Edvardsen, Hem & Anderssen, 2014).

Derimot bestod oversiktsartikkelen fra ERS av hele 84% artikler om ergometersykkelprotokoller, og kun 16% artikler om tredemølleprotokoller. Deres

anbefalinger er derfor sterkt påvirket av resultater fra ergometersykelprotokoller, noe som gjør overføringsverdien til testing på tredemølle utfordrende. De anmodet derfor i sin artikkel at fremtidige studier burde omfatte tredemølleprotokoller for å kunne øke påvirkningen av denne andelen i senere anbefalinger (Radtke et al, 2019).

På bakgrunn av denne anmodningen ønsket jeg derfor å se nærmere på tredemølleprotokoller, og valgte til slutt å se på de kjente «Glittreprotokollene» som har vært i bruk i lang tid i klinisk praksis, men aldri før vært studert, til tross for økende etterspørsel. Ved å se på protokollenes egnethet i forhold til CPET og lungepasienter, i min masteroppgave, håper jeg å kunne bidra på veien til å imøtekomme ERS sitt ønske om økt informasjon vedrørende tredemølleprotokoller.

1.2 BAKGRUNN FOR VALG AV OPPGAVE

Grunnen til at jeg ønsker å skrive en masteroppgave om CPET-protokoller, og da «Glittreprotokollene», er at temaet er nært relatert til min arbeidshverdag. Til daglig jobber jeg som fysiologisk tester på en respirasjonsfysiologisk lab, hvor mine arbeidsoppgaver består i å gjennomføre ulike lunge-, hjerte- og belastningstester på pasienter med nettopp lunge- og/eller hjerteproblematikk.

Med tanke på at pasientenes sykdomsbilde og eventuell behandling blir vurdert ut ifra resultatene på de forskjellige testene som gjøres, er det derfor viktig både for meg, mine kollegaer og min arbeidsplass at våre testmetoder er kvalitetssikret og forskningsbaserte. På den måten kan vi være sikre på at vi utfører vår jobb på best mulig måte, og at pasientene kan være trygge på at legevurderingene som gjøres baseres på best mulig grunnlag.

Derfor var det til stor glede for meg å finne ut at det var et ønske fra min arbeidsplass om å gjøre studier på «Glittreprotokollene», som til daglig brukes når vi gjennomfører kardiopulmonale belastningstester, og det ble da raskt klart for meg hva jeg ønsket å skrive om.

1.3 HENSIKT MED OPPGAVEN

Hensikten med min masteroppgave er å studere og vurdere «Glittreprotokollenes» egnethet når det kommer til CPET-testing av pasienter med kols, på tredemølle. Blant annet er det ønskelig å se om «Glittreprotokollene» oppfyller de siste anbefalingene fra ERS (Radtke et al, 2019), og om deres utforming medfører at pasientene oppnår kriteriene som er satt for å kunne definere maksimal innsats. «Glittreprotokollene» omfatter 4 tredemølleprotokoller, som er utviklet i klinisk praksis over de siste 25-30 årene. Protokollene er modifiserte Bruce-protokoller som i hovedsak skiller seg fra hverandre med ulik starthastighet. Da disse protokollene aldri har blitt studert før, håper jeg på denne måten å bidra til mer kunnskap rundt protokollene, slik at man får en mer

forskningsbasert sikkerhet på metodene som brukes, og dermed øke kvalitetssikkerheten til protokollene.

Etter levert og bestått masteroppgave, ønsker jeg å publisere en artikkel om temaet. Dette har bakgrunn i at det finnes en etterspørsel fra ulike helseinstitusjoner i Norge om validering av «Glittreprotokollene», som pr i dag ikke finnes. I tillegg til dette, ble det i de siste anbefalingene fra ERS (Radtke et al, 2019) fremmet ønske om at fremtidige artikler burde ta for seg tredemølleprotokoller, da det pr i dag er en stor majoritet av studier på ergometersykkelprotokoller. En publikasjon av min masteroppgave, vil forhåpentligvis være et steg i den retning av å etterkomme disse forespørslene.

1.4 DISPOSISJON

Hittil har det vært ønskelig for meg å gi en generell og personlig introduksjon til temaet som oppgaven min skal handle om, for å bedre forståelsen av hvorfor temaet, i mine øyne, er aktuelt å forske på.

Videre vil jeg nå presentere oppgavens problemstilling og hypoteser, før det gis en teoretisk beskrivelse av emner som anses som relevante for temaet. Deretter vil jeg presentere oppgavens metodedel, hvor jeg gir en detaljert beskrivelse av studiedesign, inklusjon-/eksklusjonskriterier, evalueringskriterier, gjennomføring, utvalg, litteratursøk, etikk og statistikk.

Deretter vil resultater fra studien bli fremstilt, for så å bli diskutert i oppgavens diskusjonsdel, med bakgrunn i teori. Videre vil oppgavens styrke og svakheter, samt praktiske implikasjoner, gjennomgås. Til slutt vil jeg i konklusjonen gi en kort oppsummering av oppgaven før det fremmes en konklusjon som er i tråd med oppgavens problemstilling og hypoteser.

1.5 PROBLEMSTILLING OG HYPOTESER

1.5.1 Problemstilling:

Er de 4 «Glittreprotokollene» egnet for CPET-testing av pasienter med kols, i alderen 40-89 år, på tredemølle?

Nedenfor vises måtene jeg ønsker å basere min besvarelse av problemstillingen på:

1. Evaluere om «Glittreprotokollene» er sikre når de brukes i forbindelse med CPET-testing av pasienter med kols på tredemølle.
2. Evaluere om «Glittreprotokollene» er anvendbare for CPET-testing på tredemølle, i henhold til ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019).
3. Evaluere om pasienter med kols oppnår ≥ 1 av endekriteriene for maksimal innsats ved bruk av «Glittreprotokollene» på en CPET-test på tredemølle?

1.5.2 Hypoteser

H₀-Hypotese:

- a) «Glittreprotokollene» er ikke sikre når de brukes i forbindelse med CPET-testing av pasienter med kols på tredemølle.
- b) «Glittreprotokollene» er ikke anvendbare for CPET-testing på tredemølle, i henhold til ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019).
- c) Pasienter med kols oppnår ikke ≥ 1 av endekriteriene for maksimal innsats ved bruk av «Glittreprotokollene» på en CPET-test på tredemølle?

H₁-hypotese:

- a) «Glittreprotokollene» er sikre når de brukes i forbindelse med CPET-testing av pasienter med kols på tredemølle.
- b) «Glittreprotokollene» er egnet for CPET-testing på tredemølle, i henhold til ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019).
- c) Pasienter med kols oppnår ≥ 1 av endekriteriene for maksimal innsats ved bruk av «Glittreprotokollene» på en CPET-test på tredemølle?

2.0 TEORI

2.1 ARBEIDSFYSIOLOGI

2.1.1 Energiomsetning

Kroppens energi kommer i hovedsak fra karbohydrater og fett, som brytes ned til glukosemolekyler i blodet, eller omgjøres til en forgrenet struktur (polysakkarid) kalt glykogen som lagres i kroppens muskler og lever (Frøyd et al, 2005). Ved mekanisk muskelarbeid omgjøres glykogen/glukose til adenosin trifosfat (ATP), for å kunne brukes som energi i muskelcellene (Åstrand, Rodahl, Dahl & Strømme, 2003).

Her spaltes ATP til adenosin difosfat (ADP) ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P (fosfat)} + \text{energi}$) og energien som da oppstår brukes i muskelkontraksjonen.

Derimot inneholder muskelceller en meget lav konsentrasjon av ATP, som medfører et behov for en kontinuerlig resyntetisering av ATP, spesielt under aktivitet, for å forhindre fatigue (Palange, Laveneziana, Neder & Ward, 2018). Dette ivaretas via kroppens lagrede kreatinfosfat (CP), som spaltes og reagerer med ADP for å danne ATP ($\text{CP} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{C}$) (Frøyd et al, 2005). Lageret av CP brukes imidlertid meget fort opp, slik at CP må gjendannes fra kreatin og fosfat, som skjer ved hjelp av energi fra nedbrytningen av karbohydrater og fett (Frøyd et al, 2005). Denne nedbrytningen skjer gjennom et samarbeid mellom aerob (oksidativ fosforylering) og anaerob (substrat fosforylering) energiomsetning, hvor deres bidrag vil være avhengig av muskelfibertyper, treningsintensitet og varighet (Palange et al, 2018).

Aerob energiomsetning bidrar med størst andel når det kommer til intramuskulær ATP resyntetisering under aktivitet, opp til en viss intensitet, og kan bidra med energi over en lengre periode (Palange et al, 2018). Energiomsetningen forbruker oksygen og gir derfor en fullstendig nedbrytning av karbohydrat og fett ($\text{Glykogen/glukose} + \text{O}_2 \Rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 + \text{ATP} + \text{varme}$), som resulterer i 13 ganger mer ATP (1 glukosemolekyl = 36-39 ATP) enn den anaerobe energiomsetningen (Gjerset, Haugen & Holmstad, 2006). Derimot bruker de aerobe prosessene lengre tid både på å sette i gang, og på omdannelsen av ATP, enn de anaerobe prosessene (Åstrand et al, 2003).

Den anaerobe energiomsetningen bidrar i økende grad hvis arbeidet er av en slik intensitet at det gir mangel på oksygen eller medfører et ATP-behov, som det aerobe systemet ikke klarer å dekke (Frøyd et al, 2005). De anaerobe prosessene reagerer raskt, er uavhengig av oksygen og kan gi relativt mye ATP pr tidsenhet. Derimot gir prosessene kun 2-3 ATP pr glukosemolekyl, noe som medfører at prosessene er kortvarige grunnet stort forbruk, etterfulgt av manglende tilgang, på glukose (Frøyd et al, 2005). I tillegg medfører ATP-syntetisering, uten bruk av oksygen, til produksjon av melkesyre, hvor 90% blir spaltet til La^- og H^+ (Glykogen/glukose \Rightarrow ATP + melkesyre ($\text{La}^- + \text{H}^+$) + varme) (Frøyd et al, 2005). Da økt konsentrasjon av La^- og H^+ er lite ønskelig fordi det vil redusere pH-verdien i blodet og skaper forstyrrelse i muskelcellenes indre miljø (homeostasen) settes det i gang fysiologiske prosesser for å eliminere konsentrasjonsøkningen (Palange et al, 2018). Derimot vil produksjonen av disse konsentrasjonene, i takt med økende aktivitetsintensitet, til slutt overstige eliminasjonsprosessene. Dette medfører at den økende La^- og H^+ konsentrasjonen endrer pH og homeostasen slik at det vil hemme musklens kontraksjonsevne, som resulterer i at deres kraftutvikling reduseres i så stor grad at arbeid må avbrytes (Frøyd et al, 2005). Muskelcellene er med andre ord helt avhengig av tilgang til nok oksygen for å fungere over lengre tid.

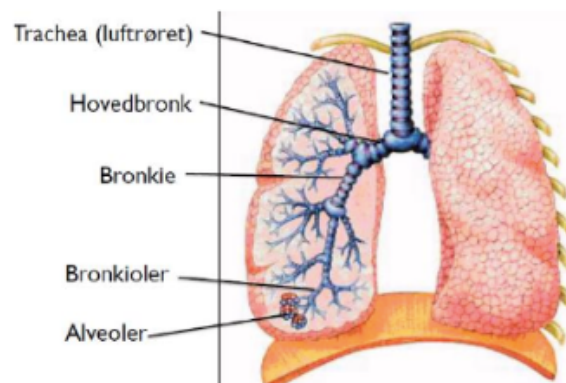
2.1.2 Oksygentransportkjeden

I tillegg til oksygen (O_2) er kroppen også avhengig av å kvitte seg med karbondioksid (CO_2), som produseres ved ATP syntetisering, for å forhindre at CO_2 reagerer med vann, og danner H_2CO_2 , som igjen vil spaltes og danne $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ (Palange et al, 2018). Kroppens evne til å transportere O_2 inn og CO_2 ut av kroppen, samt cellens evne til å ta opp og utnytte O_2 er derfor helt avgjørende for evnen en person har til å utføre et arbeid (Åstrand et al, 2003)

Oksygentransportkjeden består av fire stadier som er medvirkende for transporten av O_2 og CO_2 (Wasserman et al, 2012):

2.1.2.1 Lungeventilasjon

Respirasjonssystemets hovedorganer er lungene, og de har som oppgave å opprettholde kroppens homeostase av gasser ved å transportere O₂ og CO₂ ut og inn av kroppen (Sand, Sjaastad & Haug, 2008). Lungene består av bronkier, bronkioler og alveoler, og er omsluttet av brysthinnen som er knyttet til brystkassens muskler via et fibret bindevev (Sand et al, 2008). Innenfor hver lunge er alle deler knyttet sammen av interstitielle fibre slik at de samlet utgjør lungenes elastiske tilbakefjæringskraft (Giæver, 2011).



Figur 1: Oppbygningen av en lunge (Fra: StuDocu, u.å.

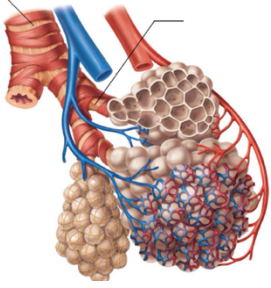
<https://www.studocu.com/en/document/universitet-et-i-bergen/menneskets-fysiologi/summaries/respirasjonsfysiologi/3323934/view>. Opphavsrett: Gyldendal Akademiske)

For å gjennomføre en inspirasjon må denne kraften overvinnes og det gjøres ved at brystkassens muskulatur kontraherer og dermed utvider brysthulen slik at det dannes et undertrykk, som er lavere enn det atmosfæriske trykket på utsiden av kroppen, slik at luft vil strømme inn (Greger & Windhorst, 1996). Luften transporteres så gjennom bronkiene, til bronkiolene hvor den varmes opp og filtreres for fremmedlegemer, før den sendes til alveolene, hvor oksygen kan diffunderes over i kroppen.

Når inspirasjonen er fullstendig er de elastiske kreftene i lungene på sitt maksimale, som medfører en elastisk ubalanse og resulterer i at inspirasjonsmuskulaturen slapper av og brystkassen trekker seg sammen (Jonsson, White, Westling & Wollmer, 2014). Dette gir et overtrykk i lungene som gjør at luft, bestående av økt konsentrasjon av CO₂, strømmer ut i atmosfæren uten bruk av muskelkraft, til trykket er utjevnet. Når trykket er jevnet ut starter hele inspirasjonsprosessen på nytt (Jonsson et al, 2014).

2.1.2.2 Gassutveksling

Rent skjematisk består respirasjonssystemet av en transportsone (bronkier og bronkioler) og en diffusjon- og gassutvekslingsone (alveolene) (Gulsvik & Bakke, 2004).

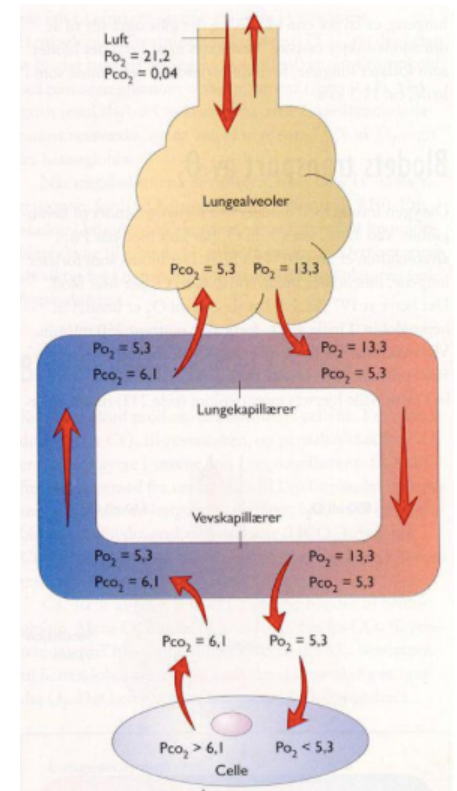


Figur 2: Alveolens utseende (Fra: Blomkvist, 2015. Lungene del 1-ventilasjon og gassutveksling. <https://www.friskogfunksjonell.no/lunge-1/>. Opphavsrett: Frisk og funksjonell)

Alveolene består av små runde drueklasestrukturer, som er omringet av et nettverk med kapillærer. Plateepitelet, som utgjør alveoleveggen, er knyttet til en tynn basalmembran, som igjen er knyttet til endotelet i lungekapillærene. Disse tre lagene utgjør blod-gass-barrieren, som hindrer blod å komme inn i alveolene, samt store luftbobler å komme ut i blodet (West, 2012). Allikevel er barrieren ideell for diffusjon da den er ekstremt tynn (ca 0,2-0,3 μm), har et stort areal (70-100 m^2), og er permeabel for små molekyler som O_2 og CO_2 (West, 2012).

Selve gassutvekslingen skjer grunnet trykkforskjeller av O_2 og CO_2 mellom innåndet luft og blodet i lungekapillærene (Sand et al, 2008). Blod som pumpes fra hjertet til lungene, består av høyere CO_2 - og lavere O_2 -trykk, enn luften i alveolene. Dette medfører at O_2 vil diffundere fra alveolene og over til kapillærene, hvor det fester seg til hemoglobin og transporteres videre ut i kroppen (Sand et al, 2008). Samtidig vil CO_2 diffundere fra kapillærene og over til alveolene, for å fraktes videre oppover i luftveiene og ut i atmosfæren (Gulsvik & Bakke, 2004).

Diffusjonen av gassene vil foregå til det er likevekt på begge sider av barrieren, noe som tar under 0,5 sek. Da blodet i hvile bruker kun 1 sekund på å passere barrieren, vil den totale overflaten være avgjørende for hvor god gassutvekslingen er, da en større overflate vil gi økt diffusjonsmulighet (Greger & Windhorst, 1996).

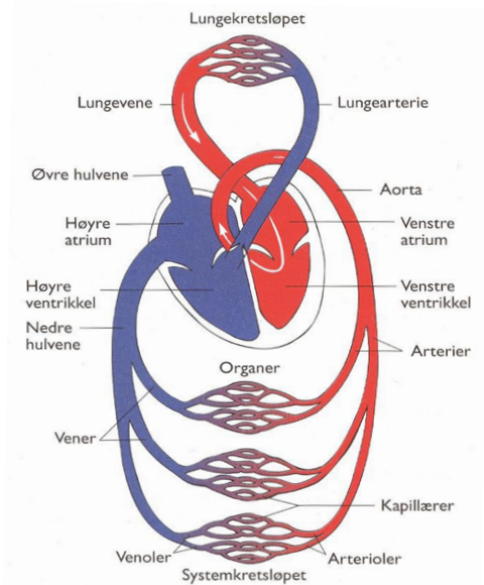


Figur 3: Partialtrykkene (kPa) til O_2 (pO_2) og CO_2 (pCO_2) i lungealveolene, -kapillærene, vevkapillærene og cellene i kroppen (Fra: Sand, Sjaastad & Haug, 2008. *Menneskets fysiologi*, kap:10, s:397. Opphavsrett: Gyldendal Akademiske)

2.1.2.3 Transport av oksygen og karbondioksid

O_2 og CO_2 transporteres rundt i blodbanen via sirkulasjonssystemet, enten bundet til hemoglobin, løst i plasma eller som HCO_3^- i cytosolen til erytrocyttene (*gjelder kun omgjort CO_2) (Sand et al, 2008). Sirkulasjonssystemet består av et hjerte og to lukkede,

serieforbundne karsystemer; lungekretsløpet og systemkretsløpet (Jonsson et al, 2014). Lungekretsløpet frakter oksygenfattig blod, med høy konsentrasjon av CO_2 , HCO_3^- og H^+ , fra høyre hjertehalvdel til lungekapillærene. Når blodet passerer lungekapillærer knyttet til alveoler, omgjøres HCO_3^- og H^+ , til H_2CO_3 , som igjen spaltes til CO_2 og H_2O slik at CO_2 kan diffundere over til alveolene (Sand et al, 2008). Mengden O_2 som tas opp i blodet, avhenger av blodets hemoglobinmengde, samt hvor mye O_2 som er blitt avgitt fra hemoglobinet til cellene (Åstrand et al, 2003). I hvile avgis ca 25% av hemoglobins O_2 , mens det ved hard fysisk aktivitet kan avgi 75-100% av sitt O_2 . Høyere oksygenavgivelse bidrar til at O_2 i plasma lettere bindes til hemoglobin, og dermed reduserer oksygentrykket i plasma kraftig, slik at mer O_2 diffunderes fra alveolene (Åstrand et al, 2003). Blodet anses nå som oksygenrikt og transporteres fra lungene, videre til venstre hjertehalvdel og pumpes ut i systemkretsløpet (Sand et al, 2008). Det oksygenrike blodet blir så fordelt via systemkretsløpets forgreininger, basert på behovet til kroppens organer og vev, slik at O_2 kan avgis til celler med underskudd av O_2 , mens cellenes overskudd av CO_2 kan tas opp (Sand et al, 2008). Blodet er nå oksygenfattig og fraktes så videre til høyre hjertehalvdel for å pumpes tilbake til lungekretsløpet for påfyll av oksygen og utskillelse av CO_2 (Jonsson et al, 2014).



Figur 4: Sirkulasjonssystemets oppbygning (Fra: Sand, Sjaastad & Haug, 2008. *Menneskets fysiolog*, kap:7, s: 279. Opphavsrett: Gyldendal Akademiske)

2.1.2.4 Diffusjon av oksygen og karbondioksid i cellene

Diffusjon av O_2 og CO_2 mellom celler og vevskapillærer fungerer på samme måte som mellom alveoler og lungekapillærer (se figur 3). Hver celle er også her dekket av vevskapillærer med et tynt endotellag, som medfører kort avstand, stor overflate og dermed god diffusjonsmulighet (Sand et al, 2008). I tillegg vil cellenes kontinuerlige energiomsetning, alltid medføre et lavere oksygen- og høyere karbondioksidtrykk i vevsvæsken, enn i blodet, slik at O_2 vil diffundere over for å ta del i energiomsetningen, mens CO_2 vil avgis for å opprettholde balanse og pH i cellenes miljø (Sand et al, 2008).

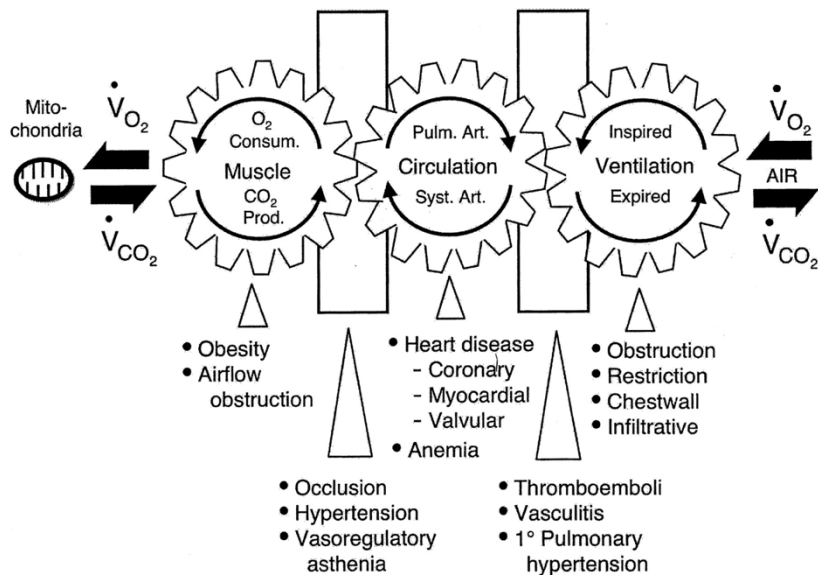
2.1.2.5 Oksygentransportkjedens reaksjon på aktivitet

I hvile er det i hovedsak cellenes basalstoffskifte som styrer aktiviteten i de ulike delene i oksygentransportkjeden. Derimot vil aktivitet, utover hvilenivå, kreve høyere energiomsetning i cellene, og føre til at cellenes oksygenbehov og karbondioksidproduksjon kan bli opptil 20 ganger høyere enn ved hvilenivå (Åstrand et al, 2003). Dette medfører at det respiratoriske, sirkulatoriske og muskulære systemet må øke sin aktivitet for å tilfredsstille cellenes metabolske behov (Åstrand et al, 2003).

Dette gjøres ved at kroppens ventilasjon øker fra et respirasjonsvolum i hvile på 7,5 l/min (tidevolum (0,5 l) * pustefrekvens 15 p/min), til et respirasjonsvolum som er 10-25 ganger høyere, avhengig av intensitet (Gjerset et al, 2006). Samtidig øker også hjertets slagvolum og frekvens, slik at det totale minuttvolumet øker fra ca 5 l/min til ca 20-25 l/min. I tillegg fordeles mer blod til arbeidende muskler via systemkretsløpets selektive forgreininger, samt at det åpnes ekstra kapillærer rundt alveoler og vev for å bedre blodgjennomstrømningen og øke diffusjonsmuligheten (Gjerset et al, 2006).

Etter hvert vil også kroppstemperaturen begynne å stige for at blod og vevsvæske skal flyte lettere, og dermed bidra til raskere diffusjon, da aktivitet vil medføre en kortere transporttid gjennom tilhørende blod-gass-barriere (Gjerset et al, 2006). Cellenes økte oksygenbehov vil også medføre at hemoglobinet gir fra seg en større mengde O₂ (75-100%), slik at dens bindingsevne CO₂ og H⁺ øker (Sand et al, 2008). Denne reaksjonen medfører økt a-v O₂-differanse (forskjellen mellom oksygeninnhold i kapillært og venøst blod) som igjen bidrar til raskere diffusjonshastighet når blodet passerer alveolene, slik at høyere oksygenmengde tas opp og mer CO₂ avgis raskere (Giæver, 2011).

Fysisk arbeid stiller med andre ord store krav til samarbeidet mellom det respiratoriske, sirkulatoriske og muskulære systemet, for å transportere O₂ og CO₂ på en effektiv måte. Ikke bare må systemenes fysiologiske responser ha lik reaksjonstid, de må også samsvare med hverandre og den økte metabolske aktiviteten som skjer under arbeid (Wasserman et al, 2012). En svikt hvor som helst i disse systemene, som kan forekomme ved sykdom, vil påvirke en eller flere av disse stadiene og medføre nedsatt arbeidsevne (Wasserman et al, 2012).



Figur 5: Det respiratoriske, sirkulatoriske og muskulære systemet som utgjør de ulike delene av oksygentransportkjeden, samt eksempler på ulike variabler som kan påvirke de forskjellige systemene negativt (Fra: Wasserman et al, 2012. Principles of Exercise Testing and Interpretation (4th ed.), chapter: 4, p; 97. Copyright: Lippincott Williams & Wilkins)

2.2 KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM (KOLS)

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) er en lungesykdom som kan ha stor innvirkning på en eller flere av delene i oksygentransportkjeden (Gulsvik og Bakke, 2004). Den karakteriseres som en progredierende, irreversibel luftveisobstruksjon, ofte i kombinasjon med emfysem og kronisk bronkitt av ulik grad (Gulsvik & Bakke, 2004).

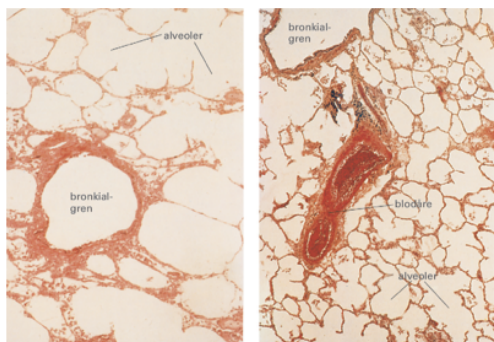
Sykdommen affiserer både de store og de små luftveiene, ved at kroniske betennelsesprosesser (kronisk bronkitt) gir slimhinneforandringer i de sentrale luftveiene, og/eller at lungevevet i de små luftveiene ødelegges (emfysem). Dette fører til tap av fiberelastisitet, økt luftveismotstand og mindre gassutvekslingsoverflate, som igjen medfører økende grad av tungpust og tetthetsfølelse (Gulsvik & Bakke, 2004). Kols beskrives derfor ofte som en langvarig luftveisobstruksjon grunnet emfysem eller bronkitt, enten alene eller i kombinasjon, som medfører redusert luftstrøm gjennom luftveiene og varig nedsatt lungefunksjon (Ruppel, 1998).

I tillegg kan kols også ha en indirekte påvirkning på andre organer og funksjoner i kroppen, og det er derfor ikke uvanlig at personer med kols har en eller flere komorbide sykdommer (kardiovaskulære sykdommer, osteoporose, diabetes, vekttnap, anemi, muskelatrofi, angst/depresjon) som er med på å øke alvorlighetsgraden for den enkelte pasienten (GOLD, 2020; Giæver, 2011).

På verdensbasis skyldes 80-95% av alle kolstilfeller hovedsakelig røyking, men faktorer som luftforurensning (eksos, svevestøv, kjemisk damp, asbest, biomasse brensel o.l.), alder, kjønn, arvelige faktorer, infeksjoner, prematur fødsel og underbehandlet astma gir også økt risiko for kols (WHO, 2020; GOLD, 2020). I 2015 stod kols for 6% av alle dødsfall i verden, og man regner med at kols vil være den tredje største dødsårsaken i 2020 (GOLD, 2020).

2.2.1 Emfysem

Emfysem karakteriseres som tap av elastisitet og fibermengde i lungevevet som binder nærliggende alveoler og bronkioler (Giæver, 2011). Dette medfører destruksjon av alveoleveggen, og gir en sammensmelting av alveoler, som igjen vil påvirke



Figur 6: Lunge m/emfysem til venstre, friskt lungevev til høyre (Fra: Skjønsberg, 2018).

Emfysem. I: Store medisinske leksikon,

<https://sml.sn.no/emfysem>

Opphavsrett: Store medisinske leksikon)

gassutvekslingen da alveolenes totalareal blir mindre, og antall kapillærer rundt området reduseres (Ruppel, 1998).

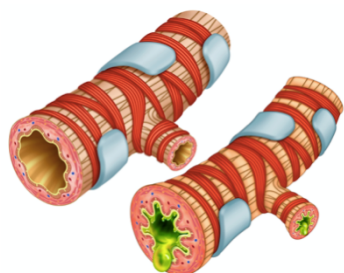
Sammensmeltingen reduserer også alveolenes overflatespenning og vil, sammen med tap av elastisitet og fibermengde i lungevevet, ha en negativ påvirkning på lungenes tilbakefjæringskraft (Giæver, 2011). Dette medfører kollaps i de minste luftveiene på et unormalt tidlig tidspunkt i en ekspirasjon, og forhindrer ytterligere sammentrekning av lungene slik at ekspirasjonen stopper

opp til tross for at lungene fortsatt inneholder mer luft enn nødvendig, noe som omtales som barduneeffekten (Giæver, 2011). Resultatet som opptår kalles «air trapping» og resulterer i et høyere restvolum (RV), som øker luftveismotstanden, og fører til et høyere respirasjonsarbeid hvis ekspirasjonslengden skal øke (Giæver, 2011).

Hos personer med kols kompenseres dette ofte med ventilasjon på et høyere totalt lungevolum (TLC) hvor radiusen på luftveiene er større pga bedre barduneeffekt (Giæver, 2011). Dette medfører at de puster med et større tidevolum (V_t) i hvile, og vil ha redusert mulighet for å øke sitt tidevolum ved behov, noe som er vesentlig ved aktivitet (Giæver, 2011).

2.2.2 Kronisk bronkitt

Bronkitt er en akutt betennelsesreaksjon i lungene som gir økt slimproduksjon og



hevelse i celleveggen i bronkiene, som igjen bidrar til økt luftmotstand (Ruppel, 1998). I tillegg er slimet vanskelig å transportere vekk pga nedsatt flimmerhårfunksjon (Giæver, 2011). Slimet blir derfor liggende og irriterer slimhinnen, noe som setter i gang hoste. Ved langvarig tilstand vil hosten kunne føre til at lungenes elastiske vev etterhvert overstrekkes og ødelegges, som da fører til emfysem (Sand et al, 2008).

Figur 7: Frisk bronkie til venstre. Bronkien til høyre er affisert av kronisk bronkitt (Fra: Skjønsberg, 2019. *Bronkitt. I: Store medisinske leksikon*, <https://sml.snl.no/bronkitt> Opphavsrett: Store medisinske leksikon/Ilusmedical/Shutterstock)

Slimet har i tillegg også en økt risiko for bakteriekolonisering, som kan gi en kontinuerlig betennelsesreaksjon grunnet tilstrømming av inflammatoriske celler (Giæver, 2011). Langvarige

betennelsesreaksjoner vil etter hvert føre til en kronisk betennelsesforandring i den affiserte delen av bronkiene, som medfører hypertrofi av glatt muskulatur og fortykket cellevegg som reduserer og fortetter bronkiene og de tilhørende bronkiolene (Ruppel, 1998). Dette vil igjen påvirke gassutveksling ved at det oppstår et misforhold mellom ventilasjon (luftgjennomstrømning i alveoler) og perfusjon (blodgjennomstrømning i alveolenes kapillærer), som kan føre til hypoksemi (nedsatt oksygeninnhold i blodet) og dermed nedsatt arbeidskapasitet (Giæver, 2011).

2.2.3 Kols og fysisk arbeidsevne

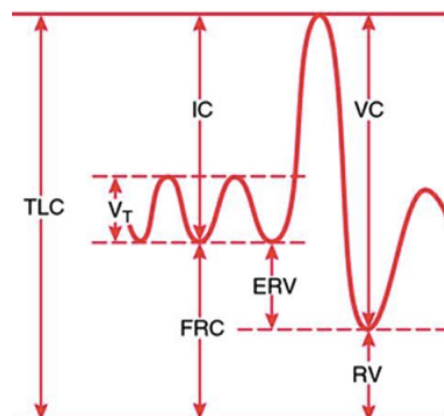
Personer med kols har ofte en multifaktoriell årsak til sin nedsatte arbeidsevne, da sykdommen ikke bare påvirker ventilasjon og gassutveksling, men også de kardiovaskulære og muskulære mekanismene (O'Donnell, Elbehairy, Webb & Neder, 2017; Lopes et al, 2018; Borghi-Silva et al, 2009).

I forhold til ventilasjon har redusert evne til økning av inspiratorisk kapasitet (IC) vist seg å være en relevant faktor for arbeidsbegrensningen hos personer med kols (O'Donnell et al, 2017). Under aktivitet kan en lungefrisk person øke sitt tidevolum fra 0,5 L til 2,5-3 L, før pustefrekvensen (VE) tiltar, fordi de kan øke sin inspiratoriske kapasitet (West, 2007; McArdle, Katch & Katch, 2010). For mange personer med kols, er denne muligheten svært begrenset da de i hvile allerede bruker mye av sin

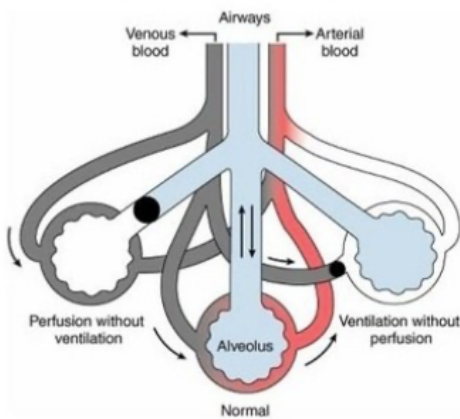
inspiratoriske kapasitet til å puste på et høyere tidevolum, for å overvinne luftveismotstanden som skyldes «air-trapping» (Diaz et al, 2000). Dette medfører at personer med kols, under aktivitet, vil oppnå sitt maksimale tidevolum relativt tidlig i belastningen, og derfor må øke sin pustefrekvens tidligere enn normalt for å imøtekomme det økende oksygenkravet (Diaz et al, 2000).

Den økte pustefrekvensen vil være utfordrende for mange personer med kols da de har mindre optimal bruk av sin inspirasjonsmuskulatur grunnet økt tidevolum, og ulik grad av affiserte lungeenheter, som resulterer i manglende samsvar mellom enhetenes ekspirasjon- og inspirasjonstid (Sand et al, 2008; O'Donnell et al, 2017). Dette påvirker lungenes totale føyelighet, og gjør at de blir stivere og tyngre å ventilere jo raskere man puster, som igjen øker luftveismotstanden, slik at en gradvis utvikling av hyperinflasjon kan oppstå. Pasienten vil da få en opplevelse av kraftig tungpust som kan føre til avbrytelse av aktiviteten (O'Donnell et al, 2017; Mahler & O'Donnell, 2005).

I tillegg kan gassutvekslingen også være et hinder for arbeidskapasiteten. Kroppen vil til enhver tid etterstrebe å opprettholde et likevektstrykk av O₂ og CO₂, noe som gjøres ved å legge til rette for et godt forhold mellom ventilasjon og perfusjon (V/Q) ved å justere antall aktive kapillærer knyttet til alveolene, i forhold til kroppens oksygenbehov (Jonsson et al, 2014). V/Q-forholdet vil allikevel ikke være perfekt til enhver tid, da det vil være tilfeller hvor alveoler med god ventilasjon vil ha manglende blodgjennomstrømning (alveolært dødrøm), mens alveoler uten ventilasjon vil ha god blodgjennomstrømning (shunt) (Giæver, 2011). Ved kols kan de overnevnte tilfellene ramme de ulike luftveiene i ulik grad og på en større skala, enn hos lungefriske, noe som vil gi gradvis økende misforhold mellom ventilasjon og perfusjon slik at det oppstår en forandring av den alveolære luftblandingen (Jonsson et al, 2014). Resultatet blir at blodet som sendes ut i kroppen kan være mer oksygenfattig, og samtidig inneholde mer CO₂ enn normalt (Jonsson et al, 2014).



Figur 8: De ulike statiske lungevolumene (Fra: Gabrielsen, 2018. *Er vektreduksjon bra for lungefunksjon?* I: *Lungemedisin*. <https://indremedisineren.no/2018/07/er-vektreduksjon-bra-for-lungefunksjonen/>. Copyright: Farlex



Figur 9: Forskjellen mellom shunt og dødrom (Fra: PAINE, u.å, <https://painebroadcast.com/2016/11/18/22-approach-to-dyspnea-in-the-ed/>. Copyright: PAINE)

Den økte karbondioksidmengden i blodet vil stimulere til økt ventilasjon, men vil være noe de affiserte lungedelene ikke klarer å dra nytte av for å bedre sitt oksygenopptak eller karbondioksidutskillelse. Dette, sammen med eventuelt dårlig diffusjonskapasitet, vil kunne medføre vedvarende oksygenmangel under aktivitet og personen blir hypoksemisk (Giæver, 2011; Jonnsson et al, 2014).

Sluttresultatet vil da bli en stadig økning av syreverdier i blodet, i kombinasjon med eventuelt svimmelhet, som gjør at personen må avslutte aktiviteten (Jonnsson et al, 2014)

Hos personer med kols kan alvorlige ventilasjonsutfordringer på sikt også påvirke sirkulasjonssystemet i slik grad at det utvikles pulmonal hypertensjon og/eller høyresidig hjertesvikt (Giæver, 2011). Bla kan alveolær hypoksi stimulere til konstriksjon av lungekapillærer, som over tid kan medføre strukturendring og innsnevring av små lungearterioler, slik at det totale tverrsnittet reduseres og motstanden innad i karene øker (Giæver, 2011). Dette gir økt trykk i lungekretsløpet, som kan utvikles til pulmonal hypertensjon. I tillegg må det økte trykket stadig overvinnes av pumpefunksjonen til høyre hjertehalvdel og vil etter lang tid kunne medføre utvidelse av høyre for- og hjertekammer, samt økt muskelmasse i høyre hjertehalvdel, som kan resultere i høyresidig hjertesvikt og redusert pumpefunksjon, som vil være aktivitetsbegrensende (Giæver, 2011).

En annen faktor som også vil være aktuell i forhold til aktivitetsbegrensning er personenes grad av inaktivitet (Lopes et al, 2018). Da mange personer med kols ofte er inaktive for å unngå følelsen av tungpust gir den påfølgende dekondisjoneringen en ytterligere reduksjon av arbeidskapasitet og lav muskelmasse, pga strukturelle og biokjemiske endringer i muskelmassen, spesielt i underekstremitetene (Casaburi, 2006; Mahler & O'Donnell, 2005). Endringene i muskelmassen, som skyldes inaktivitet, innebærer lavere rekruttering av motoriske enheter, muskelsvinn i form av mindre muskelceller, samt færre mitokondrier og kapillærer knyttet til muskelcellene (Gjerset et al, 2006). Resultatet blir en tregere muskelrespons med redusert kraftutvikling, dårligere oksygentilførsel og lavere energiomsetning, som vil prege muskelens totale utholdenhet

og arbeidsevne (Casaburi, 2006; Lopes et al, 2018; Gjerset et al, 2006). Så mye som 40-45% av alle personer med kols har en aktivitetsbegrensning som skyldes muskulære begrensninger/smerter i underekstremitetene, noe som viser at dekondisjonering også er en viktig faktor å ta hensyn til når arbeidskapasiteten skal vurderes (Borghini-Silva et al, 2009; West, 2012).

Totalt sett er det godt grunnlag for å se på den nedsatte arbeidskapasiteten hos personer med kols som multifaktoriell. Grundige undersøkelser er derfor meget viktig for å finne ut hvor i systemene begrensningene ligger, deres alvorlighetsgrad og hvordan de utarter seg, for å kunne gi best mulig behandling. En kardiopulmonal belastningstest (CPET) er derfor å anbefale da den er et unikt verktøy til å kunne vurdere funksjonsnivå og begrensninger knyttet til en organisme under fysisk aktivitet (Wasserman et al, 2012).

2.3 KARDIOPULMONAL BELASTNINGSUNDERSØKELSE (CPET)

Kardiopulmonal belastningsundersøkelse (CPET) er et klinisk nyttig verktøy for vurdering av funksjonsnivå, prognose og diagnostikk hos hjerte- og/eller lungesyke pasienter (Edvardsen et al, 2013).

Undersøkelsen utføres i hovedsak på tredemølle eller ergometersykkel, med en tilpasset protokoll som gir gradvis økende belastning til pasienten oppnår maksimal utmattelse (Radtke et al, 2019). Pasienten utstyres med maske/munnstykke med flowsensor, blodtrykksmansjett, ekg-elektroder og pulsoksymeter for å kunne måle ulike responsvariabler (Edvardsen et al, 2013). Ved behov inkluderes arterielle blodprøver for å frembringe mer detaljert informasjon vedrørende den pulmonale gassutvekslingen (ATS/ACCP, 2003). Ergometre, som tredemølle og ergometersykkel, er å foretrekke da dette er aktiviteter som er overførbare til hverdagen, samtidig som de involverer store muskelgrupper som er essensielt for å kunne fremdrive et tilfredsstillende stress på de fysiologiske systemene (Radtke et al, 2019). I tillegg vil en protokoll med gradvis økende arbeidsbelastning medføre muligheten for å studere responsvariabler på ulike aktivitetsintensiteter i en kort periode (Radtke et al, 2019).

Responsvariablene som måles er blant annet lungenes kapasitet for gassutveksling, den kardiologiske kapasiteten for transport av oksygen til musklene, og musklenes kapasitet for gassutveksling og bruk av oksygen under aktivitet, som alle gir uttrykk for hvordan kroppens ulike systemer responderer på aktivitet (Wasserman et al, 2012). Variablenes utvikling og endeverdier blir så vurdert opp mot forventede verdier for å kunne si noe om eventuell aktivitetsintoleranse. CPET har derfor de siste årene fått en gradvis økende popularitet i det medisinske miljøet da den bidrar til en bred vurderingsmulighet av det helhetlige samspillet mellom de pulmonale, kardiologiske og muskulære systemene, i forhold til aktivitet (Wasserman et al, 2012).

I motsetning til tidligere medisinsk praksis hvor de ulike organsystemene ofte ble målt i hvile og vurdert individuelt, har bruk av CPET medført en mer helhetlig tenkemåte og vist at målinger gjort i hvile ikke kan brukes for å predikere funksjonsnivå og prestasjon i aktivitet (Hebestreit et al, 2015; ATS/ACCP, 2003). I tillegg vil undersøkelsen også minimere risikoen for å utelukke faktorer som kun oppstår under belastning, eks. hypoksemi, hyperkapni og hjerterytmeforstyrrelser (Hebestreit et al, 2015).

Når det kommer til lungesyke personer brukes nettopp CPET til å vurdere tilstander som hypoksemi, hjerteproblemer og hyperinflasjon (ATS/ACCP, 2003). Samtidig vil også muligheten for å etablere sikker diagnose, evaluere udiagnostisert aktivitetsintoleranse, bestemme prognose og velge passende behandling være tilstede (Radtke et al, 2019). CPET kan også gjentas for å vurdere om pasientens fysiologiske systemrespons for aktivitet har forbedret seg etter intervensjoner/medisiner, spesielt med tanke på pustemønster, mindre dyspné, mindre dynamisk hyperinflasjon og økt aktivitetstoleranse (ATS/ACCP, 2003).

CPET kan med andre ord besvare en rekke spørsmål i forhold til personers helse og sykdom, som igjen vil bidra til tid- og kostnadsreduksjon når det kommer til diagnostisering og behandlingsstart (Wasserman et al, 2012).

2.3.1 CPET-målinger

2.3.1.1 Spirometri

Spirometri er en fysiologisk test som måler det maksimale volumet et individ kan inhalere og ekshalere med maksimal innsats (Graham et al, 2019). De to mest brukte verdiene fra testen er FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum pr første sekund), som sier noe om den elastiske tilbakefjæringskraften og luftmotstanden i lungene, og FVC (forsert ventilatorisk kapasitet) som viser det maksimale forserte ekspiratoriske volumet etter en maksimal inspirasjon (Ruppel,1998). Forholdet mellom disse to verdiene (FEV₁/FVC = FEV₁-ratio) sier noe om obstruksjonsgraden i lungene (Duke, 2011). Det er referanseverdiene fra GOLD (2020 (årlig oppdatering)) som anses som de mest optimale å vurdere verdiene opp mot.

Testen utføres før CPET da den kan brukes for å identifisere tegn til obstruktiv eller restriktiv lungesykdom som kan påvirke prestasjonen under test (Radtke et al, 2019). I enkelte tilfeller utføres målingen også etter gjennomført CPET for å kunne vurdere eventuell obstruktivitet etter aktivitet (Radtke et al, 2019). I tillegg brukes FEV₁-verdien i utregningen av pasientens maksimale voluntære ventilasjon (MVV), og det er derfor meget viktig at testen utføres riktig og med god innsats (Radtke et al, 2019).

2.3.1.2 Maksimal voluntær ventilasjon (MVV)

Maksimal voluntær ventilasjon (MVV) måler det maksimale volumet av luft en person klarer å forflytte i løpet av 1 minutt (Broaddus et al, 2016). Testen brukes for å indikere pasientens maksimale tilgjengelige ventilasjon som skal imøtekomme de fysiologiske kravene som oppstår under CPET, og er derfor viktig i vurderingen av pasientens ventilasjonsbegrensning (Ruppel, 1998; Broaddus et al, 2016). Resultatet av testen kan sammenliknes med forventet verdi og allerede før test gi en indikasjon på om pasienten er ventilatorisk begrenset (ATS/ACCP, 2003). Dette skyldes at målingen er sensitiv for faktorer som medfører økt luftveismotstand, stivere lungevev, og nedsatt styrke/koordinasjon i de respiratoriske musklene, som gjør at personer med disse tilstandene vil få en lavere MVV enn forventet (Broaddus et al, 2016).

Testen stiller store krav til pasienters (og testleders) motivasjon og innsats, og kan oppfattes anstrengende og ubehagelig fordi svimmelhet, hoste og hyperinflasjon med tilsvarende økt respirasjonsarbeid vil kunne oppstå (Broaddus et al, 2016). Allikevel har man til dags dato ikke funnet andre tester som kan erstatte MVV i forhold til lettvin gjennomførelse, validitet og reproduserbarhet (ATS/ACCP, 2003).

Det er anbefalt at MVV utføres minimum 15 min før start av CPET, for å minimere effekten av respiratorisk fatigue, og for at ventilasjon og gassutveksling skal normaliseres til utgangspunktet (Radtke et al, 2019). Ved manglende eller dårlig utførelse av MVV, må en beregnet MVV brukes, for å muliggjøre en vurdering av pasientens ventilatoriske kapasitet/begrensning. Formlene « $FEV_1 * 40$ » og « $FEV_1 * 35$ » er begge anbefalte formler i litteraturen for utregning av MVV, med sine tilhørende styrker og svakheter (Carter, Peavler, Zinkgraf, Williams & Fields, 1987; Radtke et al, 2019). Derimot er bruken av utregnet MVV som estimat for pasientens ventilatoriske kapasitet/begrensning, ikke optimalt da den vil ha større feilmarging enn den fysiske gjennomføringen som regnes som gullstandard (Carter et al, 1987; Radtke et al, 2019).

2.3.1.3 Inspiratorisk kapasitet (IC)

Måling av IC under CPET anses som en relevant undersøkelse for å vurdere ventilatorisk begrensning grunnet hyperinflasjon (O'Donnell et al, 2017; Radtke et al, 2019). Dyspné under belastning er en av hovedårsakene til avbrytelse av aktivitet, og henger ofte sammen med dynamisk hyperinflasjon, uttrykt som en reduksjon av IC på ≥ 150 ml (O'Donnell et al, 2017; Radtke et al, 2019). Ved å måle IC i hvilefase, annenhvert minutt under belastning, og ved maksimal belastning vil man få en verdifull oversikt over utviklingen og reduksjonsstørrelsen på IC under aktivitet som kan brukes i vurderingen av kolssykdommens alvorlighetsgrad (O'Donnell et al, 2017). Dette vil igjen kunne forklare pasientens aktivitetsintoleranse (O'Donnell et al, 2017; Wasserman et al, 2012). Kvalitetssikring av IC-målingene er derfor viktig for å kunne danne et godt vurderingsgrunnlag, noe som kan oppnås ved nøyaktig instruksjon, god motivering og faglig forståelse av utført teknikk fra testpersonellets side (Wasserman et al, 2012).

Gjennomføring av CPET, med IC-målinger, før og etter behandling vil i tillegg gi en mer detaljert og nøyaktig oversikt over effekten av medisiner og/eller intervensjoner, som oksygenbehandling (Wasserman et al, 2012). Dette vil være spesielt viktig med tanke på at en bedring av IC har sammenheng med bedret livskvalitet (O'Donnell et al, 2017).

2.3.1.4 Elektrokardiogram (Ekg)

Til tross for at kols er en lungesykdom anses den, i likhet med røyking, som en risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdommer, da den kan medføre ekstrapulmonale manifestasjoner (Stockley, Mannino & Barnes, 2009).

EKG gir en visuell fremstilling av de elektriske hendelsene som finner sted i hjertet, og er spesielt viktig under belastning da de fleste hjerteproblemene ofte oppstår når hjerterytmen og hjertets genererte trykk øker, samtidig som den diastoliske fylningstiden og koronare perfusjonstiden reduseres (Wasserman et al, 2012; van Gestel & Steier, 2010). Man kan da si noe om de kardiologiske responsene/problemene under belastning, som bla. hjertets slagfrekvens, arytmier eller iskemi (van Gestel & Steier, 2010). På bakgrunn av dette anses kontinuerlig ekg-måling under en belastningstest som uvurderlig både i forhold til diagnostikk, mens også for pasientens sikkerhet (Radtke et al, 2019; van Gestel & Steier, 2010).

2.3.1.5 Blodtrykk

Blodtrykksmåling under CPET anses som nyttig både i forhold til diagnostikk, men også for pasientens sikkerhet, da målingen, sammen med ekg, gir en god indikasjon på pasientens kardiologiske forhold under aktivitet (Wasserman et al, 2012). Blant annet vil en økning av blodtrykksverdier til >250 mmHg systolisk og > 120 mmHg diastolisk under belastning øke faren for blodpropp eller hjerneslag, mens fall i systolisk blodtrykk, til tross økende belastning, kan være tegn på alvorlig kardiologisk svikt. Dette er situasjoner som er viktig å ha oversikt over da de utgjør en fare for pasientens sikkerhet og vil føre til avbrytelse av test selv om pasient ikke har oppnådd sine maksimale verdier (ATS/ACCP, 2003).

Nøyaktig utstyr som frembringer pålitelige verdier er derfor viktig i slike sammenhenger. Blodtrykksmålinger, under CPET, utføres pr idag i hovedsak via automatiske blodtrykksapparat som er konstruert for å brukes under belastning (Radtke et al, 2019). Derimot har man sett at målingene er sensitive for armbevegelser og «tramping» på mølle, som ofte skjer under jogging/løping, noe som har resultert i at CPET anbefales å gjennomføre gående (Wasserman et al, 2012; Radtke et al, 2019). I tillegg er det viktig at utstyret valideres og kalibreres av leverandør 1 gang i året, for å vedlikeholde utstyrets nøyaktighet (Radtke et al, 2019). Bruk av passende mansjettstørrelse er også viktig, for å forhindre målefeil (Wasserman et al, 2012). Målinger hyppigere enn annenhvert minutt er heller ikke å anbefale da man ønsker at blodstrømmen skal være normalisert før nytt blodtrykk gjennomføres (Radtke et al, 2019).

2.3.1.6 Pulsoksymetri (SpO₂)

Måling av oksygenering i blodet, under belastning, er viktig både i forhold til diagnostisering og pasientsikkerhet, da et fall $\geq 5\%$ i oksygenmetning indikerer anstrengelsesindusert hypoksemi, mens en reduksjon fra normale oksygenmetningsforhold (95-99%) til under 85-80% er en indikasjon for avbrytelse av test (Radtke et al, 2019; Wasserman et al, 2012). I hovedsak måles oksygenmetning noninvasivt via et pulsoksymeter (SpO₂), da den muliggjør estimeringen av den arterielle oksygeneringen (SaO₂), i tillegg til å være en kjappere, mer pasientvennlig og billigere målemetode enn arterielle blodgassmålinger (Ascha, Bhattacharyya, Ramos & Tonelli, 2018).

Til tross for at enkelte studier har vist godt samsvar mellom måling av SpO₂ og SaO₂, er SpO₂ alene oftest ikke grunnlag nok for medisinske konklusjoner (Ascha et al, 2018; Harris et al, 2016). Grunnen til dette er at pulsoksymeter har en rekke feilkilder når det brukes under belastning. Dette kan f.eks. være mørk hud, neglelakk eller bruk av fingerprobe som alle kan gi unormale målinger da de på ulik måte påvirker lysabsorpsjonen til pulsoksymeteret (Ortega, Hansen, Elterman & Woo, 2011). I tillegg er pulsoksymeter lite sensitiv for mengden karboksyhemoglobin og vil derfor overestimere oksygensaturasjonen i blodet når denne hemoglobintypen er forhøyet, som ved røyking (Radtke et al, 2019).

For pasienter med hypoksemi eller mistanke om anstrengelsesutløst hypoksemi er det isteden anbefalt at belastningstest gjennomføres med arterielle blodgassmålinger (Radtke et al, 2019; Ascha et al, 2018).

2.3.2 Testrisiko og kontraindikasjoner

CPET er en meget trygg undersøkelse, med en mortalitetsrate på kun 2-5 pr 100 000 tester (Radtke et al, 2019). Allikevel må det alltid gjøres en risikovurdering av lege/behandlingsteam om svarene man får fra undersøkelsen veier opp mot risikoen det er å la pasient gjennomføre testen (Wasserman et al, 2012).

Det er en forutsetning at kun kvalifisert og opplært personell, med god kunnskap om risiko, kontraindikasjoner og avbrytelseskriterier gjennomfører testingen (ATS/ACCP, 2003). I tillegg må nødvendige pasient- og utstyrsforberedelser gjennomføres (eks lese journal, forklare test og prosedyrer godt til pasient, kalibrering) (Wasserman et al, 2012). Det er etablert relative og absolutte kontraindikasjoner for CPET (Radtke et al, 2019):

Absolutte:

- 1) Ukontrollert kardiovaskulær tilstand (akutt hjerteinfarkt, ustabil angina, alvorlig ubehandlet hypertensjon, synkope grunnet bradykardi/taykardi, endokraditt, ukontrollert hjertesvikt, dyp venøs trombose, hypertrofisk kardiomyopati, akutt myokarditt eller perikarditt, høy grad av AV-blokk, symptomatiske ukontrollerte arytmier inkl. atrieflimmer med ukontrollert ventrikkelfrekvens, fare for blokkasje av arteria sinister anterior (LAD), moderat eller alvorlig stenose, mistanke om begynnende aneurisme).
- 2) Ukontrollert respiratoriske tilstander (lungeemboli, lungeødem, alvorlig pulmonal hypertensjon, ukontrollert astma)
- 3) Ukontrollert ikke kardiorespiratoriske tilstander som påvirkes eller forverres ved aktivitet (infeksjon, akutt blødning, elektrolytt abnormitet, nyresvikt, tyreotoksikose)
- 4) Avansert eller komplisert svangerskap

Relative:

- 1) Hvilesaturasjon $\leq 85\%$ i romluft
- 2) Ortopedisk svekkelse som hemmer prestasjon i forbindelse med test
- 3) Mental eller kognitiv svikt som fører til manglende samarbeidsevne

Ved gjennomføringen av testen skal pasienten alltid bli verbalt oppmuntret til maksimal innsats for å oppnå sine fysiologiske begrensninger. Derimot kan det oppstå situasjoner hvor det er indikasjon for å avbryte undersøkelsen, da det kan utgjøre en risiko for pasientens sikkerhet (ATS/ACCP, 2003):

- Fall i systolisk blodtrykk > 20 mmHg fra den høyeste verdien under test
- Iskemi-forandringer i EKG
- Brystsmerter, hvor man mistenker iskemi
- Hypertensjon (>250 mm Hg systolisk; > 12 mm Hg diastolisk)
- Alvorlig desaturasjon ($SpO_2 \leq 80$ i tillegg til symptomer på alvorlig hypoxemi)
- Akutt blekhet
- Tap av koordinasjon
- Mental forvirring
- Svimmelhet eller tegn på besvimelse
- Tegn på respiratorisk svikt
- Andre eller tredje grads AV-blokk

Det er derfor sterkt anbefalt at kliniske CPET-tester foregår under oppsyn av lege (Radtke et al, 2019).

2.3.3 Ergometer

De mest brukte ergometertypene på CPET er tredemølle og ergometersykkel, da dette er kjente aktiviteter som involverer store muskelgrupper (Radtke et al, 2019).

I Europa har det opp igjennom årene vært størst tradisjon for bruk av ergometersykkel, fordi man lettere kan kontrollere belastningsøkningen og kvantifisere/estimere de metabolske kostandene for en gitt arbeidsintensitet (Radtke et al, 2019). I tillegg vil

bruk av ergometersykkel gi stødligere ekg-/blodtrykksmålinger, minimerer risikoen for fall, være billigere og ta mindre plass enn en tredemølle (Cooper & Storer, 2001; Hsia, Casaburi, Pradhan, Torres & Porszasz, 2009). Derimot stiller sykling store krav til teknikk og muskulær styrke/utholdenhet i benmuskulatur, spesielt quadriceps, noe man ofte ser at er redusert hos personer med kols (Man et al, 2003; Lopez et al, 2018). Dette fører ofte til at metabolske responser, kan være opptil 10% lavere på sykkel, enn tredemølle, da smerter og fatigue i benene medfører at pasienten avbryter testen før de har nådd sine maksimale verdier (Palange et al, 2000).

Tredemølle kan derfor anses som et mer funksjonelt ergometer, da gange er en aktivitet som har en direkte overføringsverdi til hverdagen (Loe et al, 2014). I Norge er det blitt en populær ergometertype fordi den vektbærende aktiviteten initierer en større andel muskelmasse, og dermed gir et bedre arbeidsøkonomisk bevegelsesmønster, som medfører et høyere metabolsk og ventilatorisk krav som øker stresset på de fysiologiske responsene (Wasserman et al, 2012; Hsia et al, 2009; Edvardsen et al, 2014; Loe et al, 2014). Dette bidrar til at det bla vil være enklere å påvise aktivitetsindusert hypoksemi, som ofte er et problem hos personer med kols (Hsia et al, 2009; Mahler et al, 2011). Derimot har også bruk av tredemølle sine ulemper ved at den øker risiko for fall, og vanskeliggjør eksakt kvantifisering av arbeidsintensitet og metabolske kostnader pga forskjell i pasienters vekt, gangmåte, og en forholdsbasert belastningsøkning mellom fart og helning som ikke vil utgjøre en konstant lik wattbelastning (ATS/ACCP, 2003; Wasserman et al, 2012).

Med andre ord har begge ergometertypene både sine fordeler og ulemper, og pr i dag er det ikke konsensus om hvilket ergometer som ansees som best for å teste lungepasienter (Radtke et al, 2019). Valg av ergometer må isteden styres av hvilke aspekter det er ønskelig å fokusere på, i sammenheng med hvilken aktivitet pasienten anser å ha best evne til å gjennomføre (Cooper & Storer, 2001).

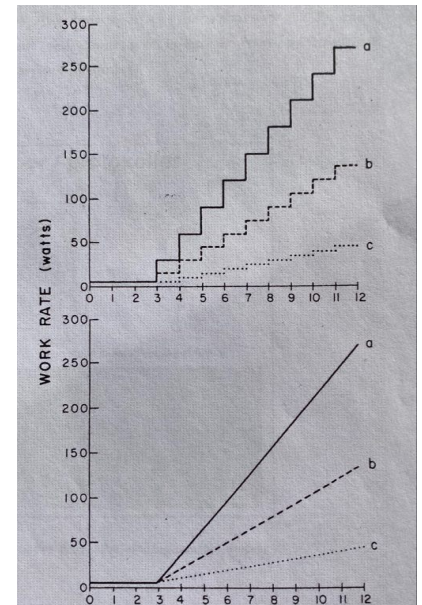
2.3.4 Protokoller

Valg av passende testprotokoll er viktig for å kunne oppnå best mulige vurderingsbare resultater, samtidig som pasientens sikkerhet ivaretas (Cooper & Storer, 2001).

Det finnes mange ulike typer protokoller for testing av aktivitetstoleranse, men ingen konsensus om hvilken protokoll som er best egnet, da dette avhenger av hensikten med testen (Wasserman et al, 2012; Cooper & Storer, 2001). Gradvis økende belastningsprotokoller (Incremental protokoll), av typen step- eller ramp-protokoller hvor belastningen økes etter et bestemt mønster, er i klinisk sammenheng mest brukt (Wasserman et al, 2012; Cooper & Storer, 2001) (Figur 10).

Step-protokoller, som Bruce, Balke, Nagle eller Naughton, er alle veletablerte protokoller hvor den trinnvise intervallbaserte (1-5 min) belastningsøkningen skjer via helning, fart eller begge deler samtidig/vekselsvis (Bruce, 1971; Balke & Ware, 1959; Naughton & Haiden, 1973; Nagle, Balke & Naughton, 1965). Utformingen gir gode «steady-state»-verdier, slik at responsverdier for de fysiologiske systemene på bestemte belastninger lettere kan stadfestes (Bruce, 1971; Balke & Ware, 1959; Naughton & Haiden, 1973; Nagle et al, 1965). Motivering av pasient gjennom arbeidstrinnet er også lettere når trinnene er intervallbaserte (Cooper & Storer, 2001).

Utfordringen for mange step-protokoller er at økningen mellom belastningstrinnene er for stor, slik at utviklingen av responsvariablene blir ulineær, som kan medføre at vurdering av vedrørende pasienters aktivitetstoleranse, måling av intervensjonseffekt og sensitivitet for oppdagelse av koronar hjertesykdom blir dårligere (Myers et al, 1991; Webster & Sharpe, 1989; Myers & Bellin, 2000). Protokollenes manglende mulighet for individtilpasning kan også medføre utfordringer i forhold til testing av pasienter med kols, som i mange tilfeller har en maks arbeidskapasitet tilsvarende protokollens startnivå, og dermed ikke mulighet til å gjennomføre protokollen (Boone & Bourgois, 2012).



Figur 10: Eksempler på step- og ramp-protokoll med ulike belastningsøkninger (Fra: Wasserman et al, 2012. Principles of Exercise Testing and Interpretation (4th ed.), chapter: 5, p; 137. Copyright: Lippincott Williams & Wilkins)

Ved en ramp-protokoll, skjer belastningsøkningen kontinuerlig enten via helning, fart eller begge deler samtidig. Den kontinuerlige belastningsøkningen, som også kan individtilpasses, gir en lineær utvikling av responsvariablene som gjør det lettere å få en kontinuerlig oversikt over utviklingene av de fysiologiske responsene underveis i testen (Myers & Bellin, 2000). Dette bidrar til et vurderingsgrunnlag av gassutvekslingsresponsen, iskemiutvikling og VO_2 -estimering som enklere kan tolkes, slik at vurderingen av pasienters aktivitetstoleranse, prognoser og effekt av intervensjonsbehandling blir mer nøyaktig (Myers et al, 1991; Kaminsky & Whaley, 1998; Okin & Kligfield, 1989; Boone & Bourgois, 2012; Myers & Bellin, 2000). Samtidig vil muligheten for individtilpassning øke sjansen for at flere pasienter klarer å gjennomføre en belastningstest med maksimal innsats, spesielt med tanke på at en kontinuerlig belastning vil være mindre merkbar enn trinnbelastning (Porszasz, Casaburi, Somfay, Woodhouse & Whipp, 2003).

En av hovedutfordringene til ramp-protokoller er at de i hovedsak er lagd for den friskere andelen av pasienter, hvor de fysiologiske systemenes adaptasjonstid er tilsvarende lik som hos friske mennesker (Boone & Bourgois, 2012; Myers & Bellin, 2000). Til forskjell har den mer alvorlige syke andelen pasienter ofte en økt adaptasjonstid, som innebærer at de fysiologiske systemene trenger lenger tid til å imøtekomme det økende metabolske kravet som oppstår under belastning (Boone & Bourgois, 2012). Da protokollen er lite sensitiv for adaptasjonstid, vil man kunne risikere å få mindre reliable målinger pga dårlig forhold mellom protokollens kontinuerlige belastningsøkning og den reduserte evnen pasientenes fysiologiske systemer har til rask adaptasjon (Boone & Bourgois, 2012). I tillegg har protokollen også en reliabilitetsusikkerhet, spesielt for VO_2 , ved belastninger under 50 W, noe som kan være maksbelastning for alvorlig syke personer med kols (Boone & Bourgois, 2012). Et siste utfordrende element er protokollens mulighet for individtilpassning som vanskeliggjør sammenlikning av belastning og fysiologiske responser hos ulike pasientgrupper (Myers & Bellin, 2000).

Ulempene ved både ramp- og step-protokollene i forhold til testing av personer med kols, medførte at Glittrelinikken, nå LHL-sykehuset Gardermoen etter flytting i 2018, ønsket å utvikle sine egne standardiserte protokoller. Dr. Carl Christian Christensen utformet derfor i 1992 ulike stepbaserte protokoller som skulle brukes i klinisk

sammenheng; i hovedsak på pasienter med kols, men også på andre pasientgrupper med lungesykdom (Se tabell 1)

Hans ønske var å lage protokoller som inkluderte både ramp-prinsippets fordel med lineær responsutvikling og individtilpasning, samt step-protokollenes hensyn til adaptasjonstid og mulighet for «steady-state-verdier». Da det i 1992 ikke var mye litteratur vedrørende protokoller og CPET-testing, ble protokollenes utforming basert på tilegnet erfaring fra tidligere tester, samt datidens aktuelle målebenevninger og teknisk utstyr (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020)

Protokollenes starthastighet og belastningsøkning, ble bestemt etter å ha analysert en rekke gangavstandsresultater fra tidligere pasienters gjennomførte 6-min-gangtest. Ved å gjøre gangavstanden om til m/min, som var datidens målebenevning, så man at de dårligste pasientene i gjennomsnitt hadde en fart på 20 m/min, mens de friskeste hadde en gjennomsnittsfart på 80 m/min. To av protokollene fikk derfor dette som starthastighet og tilhørende navn basert på dette (T20 = 20m/min, T4.8 = 80 m/min) (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020). Derimot ønsket man ytterligere mulighet for individtilpasning og valgte derfor en jevn variasjon av startfart mellom alle protokollene, som resulterte i to nye protokoller med starthastighet på 40 m/min (T40) og 60 m/min (T60). Dette skulle gjøre det lettere å velge passende protokoll for fremtidige pasienter, da man kunne bruke deres gangavstand på 6-min-gangtest som utgangspunkt (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020). Belastningsøkningen ble satt til 10 m/min da dette ville være en økning alle pasienter ville mestre, i tillegg til at den ga en lineær økning av responsvariabler hos alle pasienter. Maksimal fartshastighet ble satt til 90 m/min fordi man anså dette som en hastighet pasientene kunne klare å gå uten å holde seg fast i tredemøllens barer, noe som ville endret forutsetningene for testen (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020).

Fartsbenevningen har i senere tid blitt omregnet til km/t pga teknologisk utvikling og bruk av nye benevninger. Dette medførte at startfarten 20 m/min ble omgjort til 1,2 km/t, 40 m/min til 2,4 km/t, 60 m/min til 3,6, 80 m/min til 4,8 km/t, og belastningsøkningen på 10 m/min til 0,6 km/t, som utgjør de hastighetene protokollene opererer med idag (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020).

I forhold til helning ble det tatt hensyn til at protokollenes startfart ble bestemt ut ifra gange på flatmark, og at en annen starthelning enn 0% da ville vært unaturlig. Videre så man at hvis den maksimale farten på 90 m/min (5,4 km/t) ble oppnådd, måtte helningen økes fra 0-4% for at den lineære utviklingen av variablene skulle opprettholdes, mens det deretter holdt det med økning på 2% pr belastningstrinn (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020). For protokollene T20-T60 anså man en helning på 16% som det maksimale pasienter kunne gå på uten å bruke barene som støtte. Hvis dette ble oppnådd skulle pasienten fortsette å gå på 5,4 km/t og 16% helning til utmattelse, innenfor rimelighetens grenser. Når det kom til protokoll T4.8 valgte man isteden å stoppe helningen på 8% og heller fortsette fartsøkning med 0,6 km/t hvert andre minutt. Dette ble gjort fordi man mente at pasientgruppen som gjennomførte denne protokollen, i motsetning til sykere pasienter som gjennomførte de andre protokollene, ville klare en fartsøkning som etter hvert innebar lett jogg i oppoverbakke (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020).

Trinnvarigheten ble satt til 2 min, fordi man mente at denne varigheten tok mest hensyn til forlenget responstid, samtidig som den ga legene en mulighet til å vurdere verdier på en bestemt belastning uten at det gikk på bekostning av den lineære utvikling (Anne Edvardsen, personlig kommunikasjon, 16.september 2020).

«Glittreprotokollene» ble som sagt utviklet før anbefalinger om stressfasens varighet, wattbestemte belastningsøkninger o.l. ble utformet. Allikevel har protokollene siden starten vist seg både klinisk gode og gode til å produsere reliable testresultater: Men, protokollene mangler forskningsbasert evidens på deres kvalitet, og derfor er det ønskelig å studere disse protokollene i denne oppgaven.

Tabell 1: «Glittreprotokollenes» utforming. (Gjengitt med tillatelse fra LHL-sykehuset Gardermoen, 2020)

	T20	T40	T60	T4.8
Borg pust/ben/smerte	Hvert 2. min	Hvert 2. min	Hvert 2. min	Hvert 2. min
Startbelastning (km/t)	1,2	2,4	3,6	4,8
Belastningsintervall (min)	2	2	2	2
Belastningsøkning (km/t)	0,6	0,6	0,6	0,6
Belastningsøkning (% helning)	Etter 5,4 km/t, start 4% økning. 2% hvert 2. min. Maks helning 16%	Etter 5,4 km/t, start 4% økning. 2% hvert 2. min. Maks helning 16%	Etter 5,4 km/t, start 4% økning. 2% hvert 2. min. Maks helning 16%	Etter 5,4 km/t, start 4% økning. 2% hvert 2. min. Maks helning 8%
Recoverybelastning (km/t)	0	0	3,6	3,6

2.3.5 Målenøyaktighet

Kvalitetskontrollert utstyr som gir nøyaktige målinger under CPET, er helt essensielt for å gjøre en grundig vurdering av aktivitetstoleransen og den ventilatoriske begrensningen til pasienter med kols under anstrengelse (Palange et al, 2018, Radtke et al, 2019). Dette oppnås ved å utføre jevnlige kalibreringer, servicer, biologiske kontroller og validering av omgivelsestemperaturer.

I forhold til omgivelsestemperaturer (trykk, temperatur, fuktighet og høyde over havet) burde dette oppdateres hver 4 time av en integrert omgivelsesenhet i maskinvaren. Finnes ikke en integrert omgivelsesenhet burde verdier føres inn manuelt hver 4 time, fra en elektronisk værstasjon (Carefusion, 2016). Begge målemetodene burde ha en nøyaktighet i henhold til ATS/ERS standard (Radtke et al, 2019).

Tabell 2: Spesifikasjon og feilmargen for omgivelsesenhet, etter standarder fra ATS/ERS (Gjengitt fra: Carefusion, Versjon 01.00, Sentrysuite ≥ 2.19, 2016 Brukemanual. Copyright: Carefusion)

	Temperatursensor	Fuktighetssensor	Luftrykksensor
Område	-40 til +85 °C	10-95 % relativ fuktighet	30-110 kPa
Nøyaktighet	0,5% relativt ved 20 °C	4% rel. fuktighet	0,25 kPa ved 0-65 °C

Ved kalibreringer av luftstrøm og gass burde dette gjøres etter leverandørens anbefalinger (Palange et al, 2018; ATS/ACCP, 2003). Dette innebærer i de fleste tilfeller en volum- og gasskalibrering hver morgen, i tillegg til at volumkalibrering gjøres for hver ny pasient/bytte av flow-sensor, mens gasskalibrering gjøres hver 4-5 time (Carefusion, 2016). Med tanke på at dagens testsystem gjennomfører de fleste kalibreringer automatisk, er det også viktig at maskinens nødvendige oppvarmingstid gjennomføres før kalibrering settes i gang, slik at systemet kan kontrollere at alle maskinvaremodulene fungerer korrekt. I tillegg må alt utstyr som skal kalibreres være rent og tørt. Ved gjennomføring av overnevnte elementer sikrer man at testsystemet beregner riktige korrigeringsfaktorer, som brukes under test for å få nøyaktige målinger (Carefusion, 2016).

I tillegg er jevnlige (ca hver 3 måned), biologiske kontroller av 1-3 faste personer (som ikke har store og raske individuelle endringer i fysisk form og kroppsfasong), på bestemte submaksimale hastigheter og helninger, anbefalt for å kontrollere

målestabiliteten (Palange et al, 2018). Samtidig burde det, av kvalifisert personell, også gjennomføres årlig service av utstyr for å utføre nødvendige oppdateringer og sjekke at utstyret fortsatt innfrir kravene til målenøyaktighet fra ATS/ERS (Radtke et al, 2019).

Tabell 3: Målenøyaktighet og forventet usikkerhet på utstyr som brukes under CPET-testing (Gjengitt fra: Carefusion, Versjon 01.00, Sentrysuite ≥ 2.19 , 2016 Brukemanual. Copyright: Carefusion)

	Ergospirometri				Volumsensor		Ekg- elektroder	O ₂ - analysator	CO ₂ - analysator
	Ve	VO ₂	VCO ₂	RER	Volum	Flow			
Område	0-300 l/s	0-7 l/min	0-7 l/min	0,6-2,0	0-10 l	0-15 l/s	0,05-500 Hz	0-25 Vol%	0-15 Vol%
Nøyaktighet	2% el. 9,5 l/s	3% el. 0,05 l/min	3% el. 0,05 l/min	4% el. 0,04	2% el. 50 ml	3% el. 70 ml/s	< 1,5 %	0,05 Vol%	0,05 Vol% eller 1%

Bruk av pust-i-pust-metoden i klinisk sammenheng er også ansett som mer praktisk og effektivt til å måle og beregne luftstrøm, volumer og ventilerte gasser, da dens teknologi i O₂- og CO₂-analysatoren har vist seg å frembringe nøyaktige og reliable målinger (Radtke et al, 2019; Palange et al, 2018). I tillegg innehar metodens tilhørende flowsensor en lav vekt, med lav luftstrømsmotstand og lite dødvolum (30ml), noe som gjør dem meget hensiktsmessig å bruke under anstrengelsestester på pasienter med kols, da de gir minimalt med ventilatorisk hinder som må overgå (Palange et al, 2018). Flowsensorer er derfor anbefalt av ATS/ERS til CET-testing, så lenge de innfrir de resterende kravene i forhold til immunitet mot temperaturforandring, vanndamp og ventilerende gasskonsentrasjoner under anstrengelse (ATS/ACCP, 2003; Radtke et al, 2019; Miller et al, 2005).

2.5 UTFALLSVARIABLER

Pr idag finnes det ingen gullstandard for hvilke kriterier som skal brukes når det kommer til vurdering av maksimal innsats (Radtke et al, 2019). $\dot{V}O_{2max}$, RER, hjertefrekvens (HR) og laktat er variabler som gir god indikasjon på maksimal innsats, da de har en lineær utvikling som samsvarer med økt arbeidsintensitet (Radtke et al, 2019; Edvardsen et al, 2014; Wasserman et al, 2012). Disse variablene er inkludert i de nye anbefalingene fra ERS vedrørende CPET-testing (Radtke et al, 2019).

Valg av variabler, spesielt i forhold til sykdomsgrupper og eldre, er alltid utfordrende da det kan være andre årsaker enn kardiopulmonale faktorer (eks angst, dårlig motivasjon, kroppslige smerter, dyspné, muskelfatigue) som vil være innsatsbegrensende (Church et al, 2008; Sidney & Shephard, 1977). I tillegg vil også målemetoder, samt type og varighet av testens protokoller være en avgjørende faktor for resultatene (Edvardsen et al, 2014).

I denne oppgaven har jeg basert på litteratur, pasientgruppen som skal undersøkes og ønske om best mulig sammenlikningsgrunnlag i forhold til ERS anbefalingene (Radtke et al, 2019) valgt følgende kriterier for maksimal innsats: $\dot{V}O_{2peak}$, RER, HR, Laktat, $V_{e_{max}}$ og Borg CR10.

2.5.1 Maksimalt oksygenopptak ($\dot{V}O_{2max}/\dot{V}O_{2peak}$)

$\dot{V}O_{2max}$ defineres som «*kroppens maksimale evne til å ta opp og utnytte oksygen under dynamisk fysisk arbeid ved bruk av store muskelgrupper*» og er det mest kjente kriteriet for vurdering av maksimal innsats, som stadfestes ved at avflatning av $\dot{V}O_2$ finner sted til tross for økt arbeidsbelastning (Sand et al, 2008; Taylor, Buskirk & Henschel, 1955). I klinisk sammenheng kan bruk av $\dot{V}O_{2max}$ være utfordrende da pasienter kan oppnå sin maksimale $\dot{V}O_2$, men så vedlikeholdes ikke verdien lenge nok til å kunne definere et platå grunnet utmattelse, dypné og/eller andre inntrufne fysiologiske symptomer (Wasserman et al, 2012).

Ved slike tilfeller er ofte $\dot{V}O_{2peak}$ en god erstatter da den reflekterer $\dot{V}O_{2max}$ og defineres som den høyeste verdien av $\dot{V}O_2$ oppnådd under en maksimal belastningstest (Cade et al, 2018). $\dot{V}O_{2peak}$ gir god indikasjon på kroppens evne til å transportere oksygen fra atmosfæren til de arbeidende mitokondriene, er lett å finne og bestemme etter endt test, og er en av de beste prediktorene (etter $\dot{V}O_{2max}$) til å si noe om fysisk form, sykdomsutvikling og generell dødelighet hos voksne (Cade et al, 2018). Spesielt hos personer med kols som ofte har begrensninger som kan påvirke deres mulighet for oppnåelse av $\dot{V}O_{2max}$, er bruk av $\dot{V}O_{2peak}$ aktuelt (Wasserman et al, 2012).

Allikevel er det viktig å ta hensyn til at $\dot{V}O_{2peak}$ kan være mindre nøyaktig enn $\dot{V}O_{2max}$ da verdien kun viser til individets høyeste oppnådde $\dot{V}O_2$ under test (Sand et al, 2008). Bruk av $\dot{V}O_{2peak}$ i vurdering av aktivitetstoleranse er derfor avhengig av at individets innsats under test har vært maksimal. Tolkningen av $\dot{V}O_{2peak}$ må derfor gjøres i kombinasjon med resterende kriterier for maksimal innsats (Wasserman et al, 2012).

2.5.2 Maksimal ventilasjon (VE_{peak})

Maksimal ventilasjon defineres som den høyeste verdien av ventilasjon som kan oppnås og måles under aktivitet og er ikke et kriterium som vanligvis benyttes for å indikere maksimal innsats (ATS/ACCP, 2003). Det er allikevel en viktig variabel ved CPET-testing av personer med kols fordi deres evne til ventilasjon ofte ikke klarer å imøtekomme aktivitetens ventilatoriske krav (Wasserman et al, 2012). Bruk av VE_{peak} til å påvise evt. ventilatorisk begrensning kan da forklare om pasienten har hatt maksimal innsats, til tross for manglende innfrielse av andre kriterier.

Eventuell ventilasjonsbegrensning vurderes ut ifra pasientens gjenværende ventilatoriske reserve etter avsluttet belastningstest, og om den anses som redusert eller oppbrukt via formelen $(MVV - VE_{peak})/MVV * 100$ (ATS/ACCP, 2003). Normalt sett ligger reserven på 20-40%, men en grenseverdi på $< 15\%$ for å anse den ventilatoriske reserven som redusert er mest pålitelig (ATS/ACCP, 2003; Datta, Normandin & ZuWallack, 2015; Stickland, Butcher, Marciniuk & Bhutani, 2012). Ved lav VE_{peak} vil også en ventilatorisk reserve < 11 L/min bli ansett som redusert (Wasserman et al, 2012). I tilfeller hvor $V_{max} \geq MVV$ anser vi reserven som oppbrukt.

Da MVV brukes for å regne ut den ventilatoriske reserven, er det viktig at denne verdien er pålitelig, noe som kan være utfordrende da både beregnet og målt verdi har visse svakheter. Beregnet MVV har vist seg å kunne angi en lavere ventilatorisk kapasitet enn reelt, mens målt MVV er en krevende test som noen personer med kols vil ha problemer med å gjennomføre adekvat (ATS/ACCP, 2003). Målingen av MVV gjennomføres også på en annen måte enn hvordan individet faktisk vil puste under aktivitet, noe som kan påvirke vurderingsgrunnlaget (Cooper & Storer, 2001). Til tross

for disse svakhetene har man sett at beregnet/målt MVV allikevel korrelerer godt med den oppnådde maksimale ventilasjonen personer med kols får under aktivitet, slik at den kan ansees som en pålitelig (ATS/ACCP, 2003).

2.5.3 Hjerterefrekvens (HR_{max})

Maksimal hjerterefrekvens defineres som den maksimale slagfrekvensen hjertet klarer å oppnå under fysisk arbeid og er en variabel for maksimal innsats som er mye omdiskutert i litteraturen grunnet dens mange ulike utregningsformler med store variasjonsområder (Howley, Bassett & Welch, 1995; ATS/ACCP, 2003; Wasserman et al 2012; Edvardsen et al, 2014; Radtke et al, 2019; Åstrand et al, 2003).

Det anbefales derfor ikke å bruke HR_{max} som eneste markør for maksimal innsats, under en belastningstest, da formlenes store variasjonsområde kan medføre at pasientens utregnede forventet HR_{max} blir lavere enn reelt. Rutiner hvor belastningstester stoppes ved oppnåelse av forventet HR_{max} kan på bakgrunn av dette risikere å avbryte for tidlig, slik at pasienten ikke oppnår sine reelle maksimale verdier for både HR og de resterende utfallsvariablene (Edvardsen et al, 2014). Allikevel anses variabelen fortsatt som et kriterium for maksimal innsats, da den har en lineær økning i forhold til $\dot{V}O_2$, og gir et godt bilde av utmattelsesgraden når man sammenlikner verdier på gruppenivå (Edvardsen et al, 2013).

Bruk av absolutte tall eller prosentvis oppnåelse som grenseverdi for HR_{max} har også blitt mye diskutert i litteraturen (Edvardsen et al, 2014; ATS/ACCP, 2003; Radtke et al, 2019). Mest benyttet er prosentvis oppnåelse, da det gir en større sikkerhetsmargin for individvariasjoner enn absolutte tall (Howley et al. 1995; Radtke et al, 2019). Med tanke på at medisiner og sykdom også kan påvirke hjerterytmen, er bruk av prosentvis oppnåelse spesielt viktig i klinisk sammenheng (ATS/ACCP, 2003).

2.5.4 Respiratorisk utvekslingskvotient (RER)

RER er, etter $\dot{V}O_{2max}$, den mest brukte sekundære variabelen for å definere maksimal innsats, og er en variabel som beskriver forholdet mellom opptatt O_2 og avgitt CO_2

(Edwardsen et al, 2014). Forholdstallet gir informasjon om hvilken energiomsetning (<1 = aerob, > 1 = anaerob) som dominerer under en arbeidsbelastning, som igjen kan brukes til å indikere individets innsats (Wasserman et al, 2012).

Hvilke grenseverdier for RER som skal indikere maksimal innsats varierer i litteraturen, hvor alt fra $>1,0 - 1,15$ er brukt (Edwardsen et al, 2014; Howley et al, 1995; Wouda, Weijden, Lundgaard & Strøm, 2016). I forhold til personer med kols er både sykdomspåvirkning og alder viktige faktorer å ta hensyn til når disse verdiene skal settes. Dette skyldes blant annet at aldring er assosiert med tap av store motornevroner, atrofi og redusert muskelaktivering, noe som igjen medfører at eldre aldersgrupper, hvor personer med kols ofte befinner seg, kan ha problemer med å oppnå like høy RER som yngre aldersgrupper (Maltais et al, 2014; Edwardsen et al, 2014). I tillegg kan kols også medføre at en stor andel av pasientens type IIx muskelfibre omgjøres til type I muskelfibre (Maltais et al, 2014). Da type IIx fibre omsetter mer ATP over kortere tid, og jobber bedre under anaerobe forhold vil omgjøring av disse medføre muskelfatigue ved en lavere RER, da type I muskelfibre er langsommere, krever mer oksygen pr intensitetsnivå for å utøve kraft, har færre mitokondrier og dermed lavere ATP-produksjon (Maltais et al, 2014).

2.5.5 Blodlaktat (La^-)

Måling av laktat er en velkjent metode for å kunne vurdere grad av belastning, fordi den ikke er manipulerbar og enkel å vurdere (Edwardsen et al, 2014). På bakgrunn av at økende laktatverdi er assosiert med høyere rekruttering av type II muskelfibre og en rask reduksjon av intracellulær pO_2 , som er spesielt fremtredende under høy anaerob energiomsetning, vil variabelens verdi vise hvor stor del av muskelarbeidet som har foregått anaerobt og derfor gi en god beskrivelse av arbeidsintensitet (Edwardsen et al, 2014; Gladden, 2004).

Grenseverdi for laktat for å indikere maksimal innsats settes ofte til $\geq 8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, til tross for at verdien baserer seg på funn gjort hos 14-18 åringer, og dermed lite overførbart til eldre aldersgrupper, hvor laktatproduksjonen er redusert (Edwardsen et al, 2014). Isteden anbefales det at man tar høyde for alder og kjønn når grenseverdi for

laktat settes, blant annet fordi kvinner har lavere laktatverdier enn menn, grunnet mindre muskelmasse som gir dårligere evne til å produsere ATP ved anaerob energiomsetning (Sandoval & Matt, 2002; Edvardsen et al, 2014). I tillegg kan det være aktuelt å ta hensyn til sykdom da personer med kols, også har vist lavere laktatverdier ved maks belastning grunnet ventilatoriske begrensninger som gir redusert tilgang til oksygen og medfører en lavere maksimal arbeidsbelastning (O'Donnell et al, 2017; Åstrand et al, 2003).

2.5.6 BORG CR10 skala

Forståelsen av hvordan personers subjektive symptomer henger sammen med objektive målinger er viktig ved vurdering av maksimal innsats (Borg, 1998). Hos personer med kols, hvor opplevelsen av intensitet, dyspné og muskelfatigue/-smerter har mindre samsvar med den faktiske arbeidsbelastningen, enn hos friske, er det essensielt at subjektive symptomer inkluderes i vurderingen (Borg,1998; Mahler, 1992). Dette skyldes blant annet at dyspné og muskelfatigue/-smerter er to av hovedårsakene til avbrytelse av aktivitet for denne pasientgruppen, og kan indikere maksimal innsats, til tross for at objektive målinger er lave (Lopes et al, 2018; Mahler, 2005; Borg, 1998).

BORG CR10 er en reliabel, valid og reproduserbar skala som er vanlig å bruke i klinisk sammenheng da den gir en god illustrasjon av pasientens følelse av intensitet, ved å måle grad av opplevd dyspné og muskelsmerter under aktivitet (Borg, 1998). Skalaen er utformet til å være uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, aktivitet og setting, noe som gjør den godt egnet til sammenlikning mellom individer, som gir verdifull informasjon om subjektiv opplevelse og maksimal innsats i forhold til sykdomsgrad (Borg, 1982; Mahler, 2005; Mahler, 1992).

Allikevel må det tas hensyn til at resultatene fra en slik skala er basert på pasienters subjektive tolkninger og kan inneholde feilrapportering (Borg, 1998). Misforståelser og manglende kjennskap til arbeid under maksimal belastning kan medføre at pasienter rapporterer andre verdier enn det som er reelt. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet hvis kun dette kravet innfris og skal brukes som vurderingsgrunnlag for oppnåelse av maksimal innsats.

3.0 METODE OG UTSTYR

3.1 DESIGN

Studien er en retrospektiv observasjonsstudie hvor jeg via en testoversikt, produsert av LHL-sykehuset Gardermoen, samlet inn data på pasienter med kols som hadde gjennomført CPET på sykehuset.

Datainnsamlingen ble gjort ved at jeg fra en bestemt innsamlingsdato gikk kronologisk bakover i testoversikten og inkluderte de pasientene som innfridde inklusjonskriteriene. Når pasienten ble bestemt inkludert ble han/hun samtidig plassert i en av de 4 respektive protokollgruppene etter hvilken protokoll pasienten hadde gjennomført.

Før datainnsamlingen, ble det bestemt at jeg ønsket 20 pasienter i hver gruppe. Det ble derfor ikke satt noen tidsbegrensning for datainnsamlingen, for å gjøre det reelt mulig å inkludere det ønskede antall pasienter i hver gruppe. Når en protokollgruppe var tildelt 20 kronologisk inkluderte pasienter, ble ikke flere pasienter for denne gruppen inkludert, selv om jeg fortsatte datainnsamlingen for de resterende gruppene.

Datainnsamlingen stoppet når alle gruppene var fylt opp med antall ønskede pasienter. Inkluderingsmetoden og ønske om antall pasienter medførte en datainnsamlingsperiode fra 27. feb 2020- 28.nov 2018.

Pasientenes testresultater og protokollenes utforming ble så analysert og vurdert opp mot dagens anbefalinger for å sjekke protokollenes egnethet.

3.2 INKLUSJON- OG EKSKLUSJONSKRITERIER

Kun pasienter som hadde gjennomført en CPET ut ifra testoversikten til LHL-Gardermoen, ble vurdert som mulige deltakere i studien.

Inklusjonskriterier:

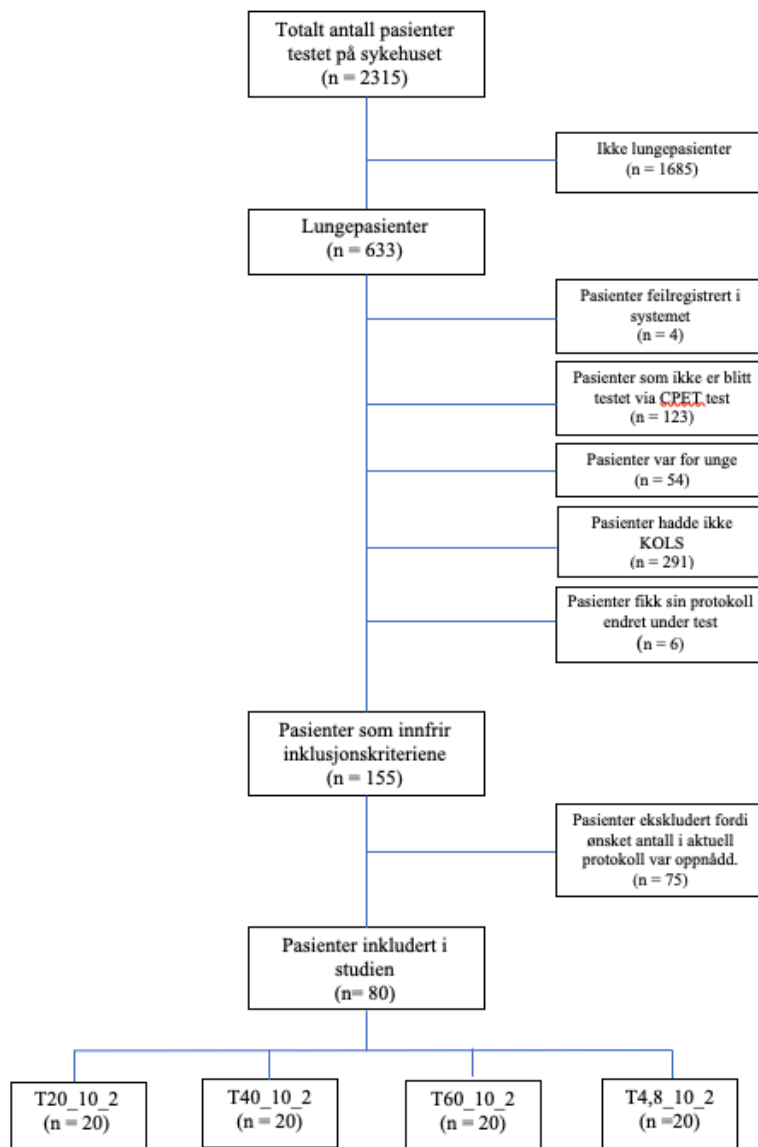
- Kvinner og menn i alderen 40-89 år
- Pasient må være diagnostisert med kols som hoveddiagnose, men kan ha andre sykdommer
- CPET må være gjennomført på tredemølle med en av Glittreprotokollene
- CPET må være gjennomført på LHL-sykehuset Gardermoen før mars 2020

Eksklusjonskriterier:

- Glittreprotokollen er blitt endret underveis i testen
- Pasienten har ikke kols
- Pasienten har gjennomført en annen test enn en CPET
- Pasienten har gjennomført CPET på ergometersykel
- Pasient er under 40 år, eller over 89 år
- Pasienter som innfrir kriteriene, men overstiger antallet satt pr protokoll (>20)

3.3 UTVALG

I denne oppgaven baseres utvalget på et bekvemmelighetsutvalg. Deltakerne er blitt hentet fra LHL-Gardermoens testoversikt, og består av menn og kvinner i alder 40-89 år, med kols som primærdiagnose. Ved å følge testoversikten bakover i tid for å finne 20 pasienter til hver av de 4 protokollgruppe, som innfridde inklusjonskriteriene, ble totalt 2315 pasientregistreringer fra testoversikten gjennomgått, og aktuelle journaler studert. Basert på kravet om å følge testoversikten slavisk og inkludere pasienter i kronologisk rekkefølge, ble det i løpet av datainnsamlingen ekskludert 1682 pasienter da de ikke var lungepasienter, 291 fordi de ikke hadde kols, 123 fordi de hadde gjennomført en annen type test en CPET, 54 fordi de var for unge, 6 grunnet endring av protokoll underveis i testen, 4 grunnet feilregistrering og 75 fordi deres protokollgruppe allerede var fylt opp.



Figur 11: Flytskjema over utvalgsfordelingen i studien

3.4 EVALUERINGSKRITERIER

Testprotokoll:

Alle testprotokollene bør bestå av følgende elementer, og minst 3 av 4 kriterier må være innfridd for at protokollen kan ansees som velegnet for CPET:

- Testen må bestå av hvile-stress-restitusjonsfase
- Stressfase må vare i 8-12 min (optimalt 10 min)
- Ingen skade/ulykke under test
- Lineær utvikling av utfallsvariabler

Maksimal innsats:

≥ 1 av følgende kriterier må være oppnådd, for at pasientens innsats skal defineres som maksimal:

- Oppnådd forventet $\dot{V}O_2$ -peak
- Peak HR ≥ 95 % av forventet
- $VE_{peak} \geq 85\%$ av målt MVV
- RER ≥ alder- og kjønnsbestemt verdi (se referansetabell)
- Laktat ≥ alder- og kjønnsbestemt verdi (se referansetabell)
- Borg ≥ 9

For at en protokoll skal ansees som velegnet for CPET-testing må ≥ 85% av de inkluderte deltakerne ha oppnådd kriterier for maksimal innsats (Palange et al, 2018; Edvardsen et al, 2014)

Tabell 4: Referanseverdier for blodlaktat og RER. (Gjengitt fra: Edvardsen et al, 2014. End Criteria for Reaching Maximal Oxygen Uptake Must Be Strict and Adjusted to Sex and Age: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 9(1): e85276. Copyright: Edvardsen et al, 2014.)

	Blod laktat (mmol*L ⁻¹)	RER ($\dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$)
Kvinne		
20-49 år	≥ 7,0	≥1,10
50-64 år	≥ 5,0	≥1,05
≥ 65 år	≥ 3,5	≥1,00
Mann		
20-49 år	≥ 9,0	≥1,10
50-64 år	≥6,0	≥1,05
≥ 65 år	≥4,0	≥1,00

3.5 GJENNOMFØRING

Jeg vil her beskrive to ulike gjennomføringer. I første del vil jeg beskrive hvordan mine data har blitt hentet inn, mens jeg i andre del vil beskrive hvordan selve CPET-testingen ble gjennomført.

Gjennomføring del 1 – Innhenting av data:

Etter samtale med min veileder, bestemte jeg meg for å starte min datainnsamling 1.mars 2020. Jeg brukte en testoversikt fra Respirasjonsfysiologisk lab på LHL-sykehuset Gardermoen med oversikt over alle pasienter som har utført en CPET-test på LHL-sykehuset. Via dette dokumentet skulle jeg jobbe meg kronologisk bakover i tid for å finne 80 pasienter som skulle inkluderes i 4 forskjellige protokollgruppene (20 i hver gruppe). Gruppene baserer seg på hvilken protokoll pasienten hadde gjennomført under CPET (Se tabell 1).

På testoversikten var pasientens navn og fødselsdato notert, samt om det var en lunge-/hjertepasient og hvilken test som var gjennomført. Når jeg fant en pasient på oversikten som var notert som lungepasient, hadde gjennomført CPET på mølle og/eller var i ønsket alder, gikk jeg inn i pasientens tilhørende journal, for å se om inklusjonskriteriene vedrørende kols og riktig protokollbruk ble innfridd. Samtidig dobbeltsjekket jeg at alder, ergometerbruk, og type test stemte med oversikten, for å være sikker på at jeg inkluderte riktige pasienter, i tilfelle oversikten skulle ha en registreringsfeil. Innfridde pasienten alle inklusjonskriteriene noterte jeg hvilken protokoll de hadde gjennomført i et eget dokument, og printet så ut deres innkomsjournal, epikrise og testresultater fra CPET, gangtest og lungefunksjonsmålinger, som jeg i etterkant hentet mine data fra. Alle ark ble sortert på den aktuelle pasienten, arkivert i permer og låst inn i et skap på LHL-sykehuset. Hvis pasienten derimot ikke innfridde kriteriene, enten under gjennomgang av pasientdetaljene på testoversikten eller når journal ble nærmere undersøkt, ble pasienten med en gang ekskludert og jeg hoppet da til neste pasient på testoversikten, for å starte sjekkprosedyren på nytt. Når jeg så kom til et punkt hvor jeg hadde inkludert 20 pasienter i en protokollgruppe, stoppet jeg innsamlingen på den aktuelle gruppen, mens jeg fortsatte å inkludere pasienter til de resterende gruppene. Datainnsamlingen ble stoppet når alle gruppene hadde fått 20 pasienter.

Alle innhentede data ble så anonymisert og notert i et excel-skjema slik de fremkom på rapportene. Unntaket var enkelte IC- og MVV-verdier. Da pasientens IC-manøvre tolkes av testleder etter endt test, gir dette rom for tolkningsfeil. Ved hjelp av veileder eller en kollega ble IC-verdiene derfor nøye gjennomgått og endret der vi mente at plassert markør ikke stemte. For MVV-verdiene gikk vi inn i programvaren for å sjekke utføringen av testen, for å dobbeltsjekke teknikk.

Når alle dataene var notert ble de på nytt gjennomgått for å sjekke eventuelle registreringsfeil. Til slutt ble dataene overført til SPSS for analyser.

Gjennomføring del 2 – CPET-testing:

Forberedelser:

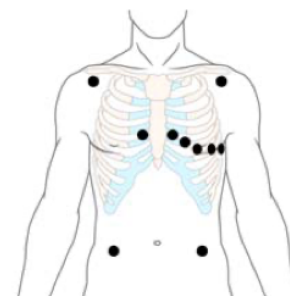
Ved innkallelse til test får pasient beskjed om å ta sine medisiner som vanlig på testdagen, og ikke spise et større måltid like før test. Testrommets temperatur, luftfuktighet og barometertrykk oppdateres i maskinens (Jaeger Vyntus CPX, Tyskland) testsystem (SentrySuite V2.19.7, Tyskland) hver morgen og midt på dagen. Deretter volum- og gasskalibreres maskin og utstyr etter standarder satt av utstyrsleverandøren, før test gjennomføres.

Antropometri:

Høyde måles via høydemåler (Soehnle professional, Tyskland) som er fastmontert til vegg, hvor pasienten står uten sko, og med hælene og hodet inntil veggen. Høyden blir så rundet av til nærmeste hele centimeter. Pasientens vekt måles på en bioimpedansvekt (SECA mBCA 515, Tyskland), uten sko, og med lette klær. Vekten rundes av til nærmeste 0,1 kg og det trekkes ikke fra vekt for å kompensere for klær.

Hvile-verdier:

I liggende stilling skal BORG CR10, blodtrykk, SpO₂ og ekg måles og registreres. Pasienten legger seg på en benk hvor pulsoksymeter settes på en neglelakkfri peke- eller langfinger, og blodtrykk settes på motsatt overarm med mikrofon plassert over arteria brachialis. Pasienten skal ligge helt i ro og ikke snakke mens hvile-ekg (Custo cardio 100BT, Tyskland), blodtrykk og SpO₂ måles automatisk (BLT V6, Tyskland). Deretter prepareres aktuelle steder på pasientens overkropp med hudskrubbing fra sandpapir (Skintact easiprep, Norge) og eventuelt barbering av brysthår før ekg-elektroder (Skintact FS-VP01, Østerrike) tilhørende et 12-avlednings-ekg settes på pasienten etter «Mason-Likar»-systemet. Deretter blir pasient spurt om medisinbruk, treningsbakgrunn og kjennskap til gange på mølle, før BORG CR10 forklares til pasienten av testleder. Hvis pasienten forstår forklaringen, registreres Borg-verdi i liggende stilling, hvis ikke oppklares eventuelle spørsmål. Blodtrykksmansjett og pulsoksimeter kobles så av.



Figur 12: EKG-plassering etter Mason-Likar systemet (Fra: PHILIPS, 2007. *12-Lead ECG Monitoring with EASI™ Lead System*. https://www.theonlinelearningcenter.com/Assets/PMDCBT/PI_IC_Fundamentals_1.0/shell/viewer/swfs/assets/downloads/easi.pdf . Copyright: Koninklijke Philips Electronics N.V.)

Pasienten reiser seg deretter opp i stående posisjon og tar på seg en nettingtrøye (Surgivest, Italia), mens ekg senderen festes til hofte. Deretter setter pasienten seg på en stol for å gjennomføre spirometri og MVV.

Lungefunksjonsundersøkelser:

Spirometri:

Spirometri utføres i henhold til ATS/ERS (Graham et al, 2019). I sittende stilling tar pasienten på seg neseklype, putter munnstykket (Pulmosafe V3/2 bakteriefilter, Tyskland) i munnen og puster deretter normalt 4-5 ganger, for at tidevolum skal registreres. Videre puster de rolig og lenge ut til de oppnår RV, for så å ta en maksimal inspirasjon tett etterfulgt av en maksimal ekspirasjon som skal være rask, kraftig og langvarig (minimum 6 sekunder, optimalt til avflatning av ekspirasjonsluft registreres). Testen gjennomføres 3 ganger, og resultatet skal ikke skille mer enn 5% eller 100-150 ml. Det forsøket med best resultat brukes til utregning av MVV (under forutsetning av godkjent teknikk).

Maksimal voluntær ventilasjon (MVV):

MVV skal både beregnes og utføres, for å ha best mulig sammenlikningsgrunnlag. Ved utregning av MVV blir formelen « $FEV_1 * 37,5$ » brukt, da det ikke er konsensus i litteraturen om formelen « $FEV_1 * 35$ » eller « $FEV_1 * 40$ » kan ansees som best, og derfor har 37,5 blitt vurdert til å fungere som den gyldne middelvei i denne sammenheng (ATS/ACCP, 2003; Radtke et al, 2019; Carter et al, 1987).

MVV utføres i henhold til kriteriene satt av ERS (Miller et al, 2005). Pasienten står oppreist (anbefalt å ha en stol bak seg), tar på neseklype, putter munnstykket i munnen og startet med å puste normalt. Når testleder gir klarsignal skal pasienten puste så dypt og så fort som mulig i de neste 10-12 sekundene. Testleder motiverer pasienten hele veien og puster eventuelt med pasienten i deler av testen for å oppnå best mulig rytme (90-110 pust/min), samtidig som teknikk vurderes. Etter 10-12 sekunder kan pasienten stoppe testen. Optimalt utføres testen utføres to ganger, med god pause mellom forsøkene, og en maksimal resultatvariasjon på 20%. Beste utførte verdi sammenliknes så med utregnet verdi, for å se etter samsvar og vurdere gyldighet.

CPET:

Pasientene belastes på tredemølle (H/p/cosmos, modell: LE 200 CE, Tyskland) etter en av «Glittreprotokollene». Gangelengde fra tidligere utført «6 min gangtest», deles på 100 (eks 400 m = 4,0 km/t) for å få en beregnet fart, slik at man kan velge protokollen med startfart nærmest den utregnede farten, hvis ikke informasjon om pasientens helse- og treningsbakgrunn, samt bevegelseserfaring på mølle, skulle tilsi noe annet.



Figur 13: Utstyr som brukes under CPET. (Bilde publisert med tillatelse fra LH-sykehuset Gardermoen).

Pasient får på nytt påmontert pulsoksymeter (Nonin Wrist OX₂, model 3150, Tyskland) på neglelakkfri peke- eller langfinger. Hvis måling på finger ikke er mulig, brukes øreflipp. Blodtrykksmansjett (Orbit-K, STRESS100, USA) plasseres på motsatt arm av pulsoksymeteret, med mikrofon plassert over arteria brachialis. Ved bruk av maske (Hans Rudolph 7450 Series V2, USA) festes også denne på pasienten, samtidig som det sjekkes for lekkasje ved at testleder legger håndflaten inntil maskens ventilasjonsåpning og ber pasienten dra pusten godt inn. Brukes munnstykke (Mouthpiece for CPX, USA) gis denne isteden til pasienten ved testens start. Testleder forklarer så pasienten testens gang.



Figur 14: Pasient som er klar for CPET-testing. (Bilde publisert med tillatelse fra LHL-sykehuset Gardermoen og pasient)

Ved testens start står pasienten i ro på møllen i 2 min (hvilefase), og i løpet av hvilefasens første 10 sekunder påmonteres flow-sensor (Triple V sensor for Vyntus CPX, Tyskland) til maske, eller munnstykke m/flow-sensor og nese-klype gis til pasienten for påsetting. I det siste minuttet av hvilefasen måles og noteres blodtrykk (Suntech Tango M2: model 2130, USA), mens SpO₂, puls og borg registreres og noteres de siste 30 sekundene. I løpet av hvilefasen forklares også pasienten manøveren for måling av inspiratorisk kapasitet basert på ERS standard, hvor pasienten starter med en normal pust, for så å ta en normal ekspirasjon, etterfulgt av

en maksimal inspirasjon, også returnere til normal pust (Puente-Maestu et al, 2016). Manøveren gjennomføres av pasientens i løpet av hvilefasens siste 30 sekunder.

Etter 2 min starter testens stressfase, og pasienten begynner å gå uten å holde seg i barene. Er gange uten støtte umulig, kan barene brukes for å hjelpe til med balansen. Belastningen øker automatisk hvert andre minutt. Utgangshastighet og belastningsøkning varierer i forhold til hvilken protokoll som er valgt (Se tabell 1). Blodtrykk måles i det siste minuttet av hver belastning, mens Borg CR10, IC, HF og SpO₂ måles i løpet av de siste 30 sekundene. Testleder motiverer under hele testen og prøver å presse pasienten så langt som mulig. Ansvarlig lege er tilstede og overvåker ekg.

Når test må avsluttes (årsak: ønske fra pasient, lege avslutter grunnet inntrufne medisinske årsaker (eks arytm/st-depresjon), tydelig avflatning av VO₂) settes testen over i restitusjonsfase hvor fart går betraktelig ned til under startfart og helning senkes til 0. Maske/munnstykke beholdes i munnen til det har gått 2 min. Etter 2 min fjernes dette og eventuell fart på mølle settes til 0. Pasienten setter seg på en stol og sitter i 3 nye minutter for overvåkning av ekg. Etter 5 min, avsluttes overvåkingen hvis ikke annet ønskes av lege, og pasient frakobles utstyret. Er gange etter endt test ikke mulig, senkes farten til 0, og pasienten plasseres på en stol allerede fra starten av recoveryfasen.

Skulle det være indikasjon for måling av blodgassverdier (laktat, PO₂, PCO₂ og SaO₂) ved maksimal belastning gjøres dette enten via kapillær eller arteriell enkelpunksjon i løpet av de første 30 sekundene etter avsluttet stressfase. Kapillærprøve gjennomføres ved punksjon på siden av fingertuppen av lang- eller ringfinger, hvor de første bloddråpene tørkes vekk før et kapillærrør (vinklet 10-45°) settes inntil punksjonsstedet og samler opp blod til røret er fullt. Prøven analyseres umiddelbart i blodgassapparat (ABL800flex). Ved arteriell enkelpunksjon følges standardisert prosedyre (Dev, Hillmer & Ferri, 2011).

3.6 LITTERATURSØK

Litteratursøket til masteroppgaven ble utført i følgende databaser: Pubmed, PICO, Google Scholar, og ERS publications. Språkene ble begrenset til engelsk og skandinavisk, for å kunne bruke fulltekstartikler, og så langt det var mulig ble per review artikler brukt. Det ble ikke bli satt noen tidsbegrensning på artikkelsøket, da noen av artiklene innenfor temaet er gamle, men allikevel de beste man har pr dags dato. I tillegg ble det brukt referanselister fra sentrale artikler, samt tekstbøker som omhandlet elementer rundt masteroppgavens tema. Litteratursøk ble gjennomført i perioden november 2019- september 2020.

Hovedsøkeord: *Cardiopulmonary exercise test (CPET), COPD, Exercise, Exercise intolerance, end-criteria and maximal oxygen uptake*

3.7 STATISTIKK

Alle statistiske tester ble regnet ut via dataprogrammet SPSS. Signifikantsnivået ble satt til $p < 0,05$, med konfidensintervall på 95%. De innsamlede dataene inkluderte både kategoriske og numeriske data. SPSS analysene som ble brukt var basert på datanivå, hva jeg ønsket å finne ut (eks forskjell i grupper) og hvilke testkriterier dataene innfridde (eks data som ikke innfridde One-way Anova kriteriene, ble isteden analysert via en Kruskal-Wallis test). Dette resulterte i at Chi-kvadrat, Fisher's exact test eller Kurskal-wallis test ble brukt ved analyse av kategoriske eller uparametriske data, mens det ved analyse av numeriske eller parametriske data ble brukt One-way Anova med tilhørende Bonferroni post-hoc test eller Levene's test.

3.8 ETIKK

Før prosjektet ble påbegynt ble det sendt inn en fremleggingsvurdering til regional etisk komite (REK), samt en søknad til personvernombudet på LHL-sykehuset Gardermoen. REK godkjente prosjektet å være i henhold til Helsinkideklarasjonen og vurderte prosjektet til ikke å være søknadspliktig (*58591 Evaluering av belastningsprotokoller på tredemølle ved kardiopulmonal funksjonstest hos pasienter med kols, Vedlegg 1*). Søknaden ble også godkjent av LHL-sykehusets personvernombud (Vedlegg 2).

Studien innebar ingen fare for skader eller ubehag hos inkluderte pasienter, da testene allerede var gjennomført på et tidligere tidspunkt. Dataene som ble samlet inn til denne studien ble anonymisert ved innsamlingstidspunktet, ved at alle pasienter ble tildelt en kode når deres resultater ble registrert i et excelskjema.

All prosedyre for datalagring på gjort i henhold til studiens søknadsbeskrivelse, som ble godkjent av personvernombudet. Dette innebærer at data i papirformat ble arkivert i permer og låst inn i et skap, på et av LHL-sykehusets kontor med låst dør som kun er tilgjengelig for personer med autorisert tilgang. Informasjon som er lagret på data (eks Excel-skjema med pasientresultater) er lagret i sikker sone i LHL- sykehusets datasystem (rød sone).

4.0 RESULTAT

4.1 UTVALG

Tabell 5 gir en oversikt over karakteristikken til pasientene som er med i studien. Totalt 80 personer er inkludert, fordelt likt på 4 ulike protokollgrupper (n=20). Samlet sett består pasientene av 45% kvinner og 55% menn med en gjennomsnittsalder på 64,9 (9,0) år, og en gjennomsnittsbmi på 26,8 (5,5). Av de inkluderte hadde 51% emfysem, og 99 % en eller flere komorbide sykdommer, hvor muskel- og skjelettsykdommer (46%) og hjertesykdommer (43%) var de vanligste. I forhold til kolsdiagnose var det høyest forekomst av kolsgrad III (43%).

Analyse av gruppeforskjeller i forhold til alder, høyde, vekt, bmi, kjønn, emfysem, komorbide sykdommer og kolsgrad, viste kun signifikant forskjell i alder ($p<0,001$) og kolsgrad ($p<0,05$) mellom de 4 gruppene. I forhold til alder var den signifikant lavere ($p<0,05$) i gruppen T4.8 enn i de andre gruppene, mens analysene for kolsgraden ikke kunne vise til hvor forskjellen befant seg.

Tabell 5: Karakteristikk av studiens utvalg, både som en helhetlig gruppe og delgrupper etter hvilken protokoll pasientene har gjennomført

Karakteristikk	Total (n=80)	T20 (n=20)	T40 (n=20)	T60 (n=20)	T4.8 (n=20)
Alder	64,9 (9,0)	68,5 (8,2)	69,8 (6,8)	64,4 (7,8)	56,8 (7,4)
Kjønn					
Kvinner	36 (45%)	7 (35%)	11 (55%)	10 (50%)	8 (40%)
Menn	44 (55%)	13 (65%)	9 (45%)	10 (50%)	12 (60%)
Kroppssammensetning					
Høyde	171,6 (8,7)	169,2 (8,2)	171,0 (7,2)	171,2 (8,9)	175,1 (9,8)
Vekt	79,1 (17,5)	77,3 (23,4)	79,6 (18,0)	76,6 (13,2)	82,7 (14,4)
BMI	26,8 (5,5)	26,7 (6,9)	27,4 (6,3)	26,2 (4,4)	27,0 (4,3)
Komorbide sykdommer	79 (99%)	20 (100%)	19 (95%)	20 (100%)	20 (100%)
Diabetes	3 (4%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	-
Hjertesykdommer	34 (43%)	11 (55%)	11 (55%)	9 (45%)	3 (15%)
Hypertensjon	21 (26%)	5 (25%)	6 (30%)	5 (25%)	5 (25%)
Muskel- og skjelettsykdommer	37 (46%)	8 (40%)	12 (60%)	7 (35%)	10 (50%)
Annet	62 (78%)	15 (75%)	15 (75%)	18 (90%)	14 (70%)
Kolsgrad					
I	1 (1%)	-	1 (5%)	-	-
II	27 (34%)	2 (10%)	7 (35%)	9 (45%)	9 (45%)
III	34 (43%)	9 (45%)	7 (35%)	10 (50%)	8 (40%)
IV	18 (23%)	9 (45%)	5 (25%)	1 (5%)	3 (15%)
Emfysem	41 (51%)	14 (70%)	11 (55%)	10 (50%)	6 (30%)
Bruker betablokker	21 (26%)	9 (45%)	4 (20%)	6 (30%)	2 (10%)

4.2 CPET-RESULTATER

4.2.1 Endekriterier

Tabell 6: Pasientenes oppnåelsesandel av endekriterier som indikerer maksimal test, fremvist i antall (%). Tabellen inkluderer også andelen med IC-reduksjon, ST-forandring, skader/ulykke under test, og hvor mange pasienter som ble stoppet av lege før de hadde fullført testen sin.

Testbeskrivelse	Total (n=80)	T20 (n=20)	T40 (n=20)	T60 (n=20)	T4.8 (n=20)
Innfridd ≥ 1 av endekriteriene	73 (91%)	17 (85%)	19 (95%)	17 (85%)	20 (100%)
Innfridd ≥ 1 av endekriteriene innen 8-12 min	29 (37%)	6 (30%)	8 (40%)	5 (25%)	10 (50%)
Innfridd ≥ 1 av endekriteriene innen 6-12 min	44 (55%)	10 (50%)	12 (60%)	8 (40%)	14 (70%)
Oppnådd forventet oksygenopptak (VO_{2peak})	4 (5%)	-	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
Oppnådd $\geq 85\%$ av forventet oksygenopptak (VO_{2peak})	8 (10%)	-	2 (10%)	1 (5%)	5 (25%)
Oppnådd respiratorisk utvekslingsratio (RER) \geq alder-og kjønnsbestemt verdi	14 (18%)	-	3 (15%)	5 (25%)	6 (30%)
Oppnådd hjerterefrekvens (HR) $\geq 95\%$ av forventet	15 (19%)	-	1 (5%)	8 (40%)	6 (30%)
Oppnådd hjerterefrekvens (HR) $\geq 85\%$ av forventet	29 (36%)	5 (25%)	3 (15%)	9 (45%)	12 (60%)
Oppnådd Laktat (La) \geq alder-og kjønnsbestemt verdi	18 (23%)	2 (10%)	5 (25%)	6 (30%)	5 (25%)
Oppnådd ventilasjon (VE_{peak}) $\geq 85\%$ av målt MVV	64 (80%)	16 (80%)	19 (95%)	12 (60%)	17 (85%)
Oppnådd Borg CR10 ≥ 9	52 (65%)	8 (40%)	14 (70%)	15 (75%)	15 (75%)
Ventilatorisk begrenset	67 (84%)	16 (80%)	20 (100%)	14 (70%)	17 (85%)
Reduksjon av inspiratorisk kapasitet (IC) ≥ 150 ml	55 (69%)	12 (60%)	15 (75%)	13 (65%)	15 (75%)
Desaturering $\geq 5\%$ (SpO_2)	52 (65%)	17 (85%)	11 (55%)	11 (55%)	13 (65%)
Arytmi og/eller ST-forandring	23 (29%)	7 (35%)	4 (20%)	9 (45%)	3 (15%)
Arytmi	14 (18%)	5 (25%)	4 (20%)	4 (20%)	1 (5%)
ST-forandring	11 (14%)	5 (25%)	-	4 (20%)	2 (10%)
Test stoppet av lege	3 (4%)	2 (10%)	-	-	1 (5%)
Skader/uhell under test	-	-	-	-	-

Totalt innfridde 91 % av pasientene ≥ 1 av endekriteriene, med en prosentvis variasjon på 85 – 100 % mellom gruppene. Andelen av de som innfridde ≥ 1 av endekriteriene innenfor 8-12 min var på 37 %, med en gruppevariasjon på 25-50 %. Kriteriet for VE_{peak} hadde høyest innfrielsesandel (80%), etterfulgt av kriteriet for Borg CR10

(65%). Oppnådd forventet $\dot{V}O_{2peak}$ var kriteriet med lavest innfrielsesandel (5%). 4% av testene ble stoppet av lege, og det var ingen rapporterte skader/ulykker på noen av testene.

I forhold til oppnåelse av endekriterier var det ingen forskjeller mellom protokollgruppene, verken totalt eller ut ifra kjønn, alder eller kolsgrad ($p>0,05$). Det var heller ingen forskjell mellom protokollgruppene i forhold til hvem som desaturerte $\geq 5\%$, eller hadde en IC-reduksjon ≥ 150 ml.

Videre ønsket vi å undersøke forskjellen i gjennomsnittsverdiene mellom de ulike protokollgruppene, basert på de pasientene som hadde innfridd de aktuelle endekriteriene.

Tabell 7: Oversikt over den totale gjennomsnittsverdien, og de ulike protokollgruppenes gjennomsnittsverdier, for pasienter som hadde innfridd de aktuelle endekriterier: VO_2 , RER, Laktat (La), Borg pust/dyspne, VE/MVV (%), Hjerterefrekvens og VE (l/min). Data er presentert som mean (SD). * = Kun verdi fra 1 person, derfor ingen SD, da dette ikke er gjennomsnittsverdier.

Gjennomsnittsverdier for de ulike oppnådde endekriteriene	Alle (n=80)	T20 (n=20)	T40 (n=20)	T60 (n=20)	T4.8 (n=20)
Oksygenopptak (VO_2) (ml/min)	2095 (394)	-	1681 (*)	1974 (*)	2364 (367)
Respiratorisk utvekslingsratio (RER)	1,11 (0,05)	-	1,08 (0,02)	1,08 (0,06)	1,14 (0,05)
Hjerterefrekvens (HR) (slag/min)	164 (2)	-	161 (*)	163 (11)	165 (7)
Laktat (La) (mmol/L)	6,5 (0,5)	4,7 (0,8)	4,6 (0,5)	6,6 (1,6)	8,9 (1,6)
Borg dyspnè (Borg CR10)	9,7 (0,1)	9,6 (0,5)	9,6 (0,5)	9,9 (0,6)	9,6 (0,5)
Borg bentretthet (Borg CR10)	9,3 (0,1)	9,5 (0,5)	9,3 (0,3)	9,4 (0,5)	9,2 (0,5)
Maksimal ventilasjon (VE_{max}) (%) (VE/MVV)	111,0 (24,7)	110,0 (15,9)	127,2 (33,2)	101,6 (19,9)	103,6 (14,1)
Ventilasjon (VE) (l/min)	46,6 (2,3)	32,3 (11,6)	45,0 (13,1)	48,3 (14,9)	60,8 (19,4)
Reduksjon i inspiratorisk kapasitet (IC) (ml)	543 (292)	399 (235)	642 (320)	499 (215)	597 (332)
Desaturering (gj. snitt. reduksjon i prosentpoeng)	10,8 (5,2)	11,1 (5,4)	10,5 (3,5)	13,0 (7,0)	8,9 (3,8)

Det var ingen signifikante forskjeller ($p > 0,05$) mellom protokollgruppene i forhold til oppnådde verdier for RER, HR, Borg CR10 for ben eller Borg CR10 for pust. I forhold til $\dot{V}O_{2peak}$ var analyse ikke mulig å gjennomføre grunnet få pasienter som hadde innfridd kriteriet ($n = 4$, fordelt på 3 grupper).

Analysene for laktat viste en signifikant forskjell ($p = 0,004$) i oppnådde laktatverdier mellom protokollgruppene. Den laveste laktatverdien var i gruppe T20, og hadde en gradvis økning fra protokollgruppe til protokollgruppe, slik at den høyeste verdien var i gruppe T4.8.

Vedrørende VE_{peak} var det også signifikant forskjell mellom gruppene både i l/min ($p < 0,001$) og VE/MVV (%) ($p = 0,006$). T4.8 hadde signifikant høyere VE_{peak} (l/min) enn gruppe T20 ($p = 0,00$) og T40 ($p = 0,015$), mens T60 hadde signifikant høyere VE_{peak} (l/min) enn T20 ($p = 0,043$). Høyest VE_{peak} (l/min) fant jeg i gruppe T4.8, mens den laveste VE_{peak} (l/min) var i gruppe T20. I forhold til VE/MVV (%) hadde T40 signifikant mer oppbrukt pustereserve enn T60 ($p = 0,021$) og T4.8 ($p = 0,014$).

4.2.2 Desaturasjon og IC-reduksjon

Det var også ønskelig å gjøre en tilleggsanalyse for desaturasjon og IC-reduksjon for å undersøke om det var forskjeller mellom protokollgruppene i forhold til størrelsen på desaturasjonene og IC-reduksjonene.

Analysene viste ingen signifikante forskjeller mellom protokollgruppene verken for IC-reduksjon ≥ 150 ml eller desaturasjon $\geq 5\%$ ($p > 0,05$).

4.2.3 Endekriterier og tidsbruk

I forhold til tidsbruk befant den største andelen av pasienter som innfridde ≥ 1 av endekriteriene, i løpet av testen, seg innenfor en stressfase på 6-12 min (55%), etterfulgt av de pasientene som hadde stressfasevarighet på 8-12 min (37%). Av de som brukte < 6 min på å innfri ≥ 1 av endekriteriene hadde gruppe T20 høyest andel (24%), og av de som brukte > 12 min på å innfri ≥ 1 av endekriteriene var det gruppe T60 som hadde størst andel (35%). Det var ingen signifikante forskjeller ($p>0,05$) mellom gruppene i forhold til fordelingen av deltakernes tidsbruk.

Gjennomsnittstiden for de som klarte å innfri ≥ 1 av endekriteriene var 09:24 min. Den korteste registrerte tiden var 02:14 min, og lengst tid var 17:36 min. Alle gruppene, utenom T20, hadde en gjennomsnittstid innenfor anbefalingene på 8-12 min. Det var ingen signifikante forskjeller ($p>0,05$) mellom gruppene i forhold til stressfasens gjennomsnittstid.

Tabell 8: Pasientandelen i forhold til stressfasevarighet for de som hadde innfridd ≥ 1 av endekriteriene. Tabellen viser både totalandelen og andelen når pasientene er fordelt i protokollgrupper, Dataene presenteres som antall (%).

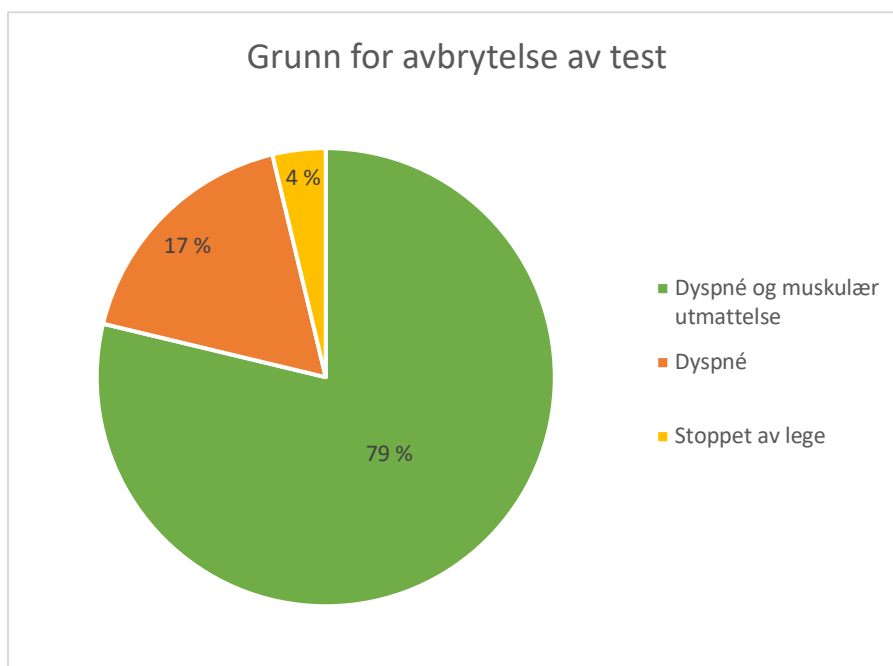
Antall pasienter med innfridd kriterie(r) på hvilken tid	Totalt	T20	T40	T60	T4.8
<6 min	10 (13%)	4 (24%)	3 (15%)	3 (15%)	-
6-12 min	44 (55%)	10 (50%)	12 (60%)	8 (40%)	14 (70%)
8-12 min	29 (37%)	6 (30%)	8 (40%)	5 (25%)	9 (45%)
>12 min	19 (24%)	2 (10%)	4 (15,8%)	7 (35%)	6 (30%)

Tabell 9: Gjennomsnittvarigheten på stressfasen til pasientene som har innfridd ≥ 1 av endekriteriene. Oversikten viser også den korteste og lengste stressfasetiden, totalt og i de ulike gruppene. Dataene presenteres som min:sek, både totalt og fordelt på protokollgruppene.

Tid brukt (min:sek)	Total	T20	T40	T60	T4.8
Min (min:sek)	02:14	02:14	05:07	03:18	06:00
Maks (min:sek)	17:36	16:36	17:36	17:23	15:00
Gj.snitt (min:sek)	09:24	07:56	09:26	10:10	10:28

4.3.4 Avbrytelse av test

4 % av testene ble avbrutt av lege grunnet utvikling av alvorlig arytmi hos pasientene. De resterende pasientene rapporterte at de avsluttet testen pga dyspné (17%), eller grunnet dyspné i kombinasjon med smerter/utmattelse i benene (79%). Det var ingen signifikante forskjeller ($p > 0,05$) mellom gruppene i forhold til hvorfor testen ble avsluttet.



Figur 15: Pasientenes rapporterte årsaker til avsluttet test

4.3 PROTOKOLL

Tabell 10: Fremstilling av CPET-testenes del-elementer, etter «Glittreprotokoll» oppsettet, sett opp mot ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019)

Protokoll-elementer	Total (n=80)	T20 (n=20)	T40 (n=20)	T60 (n=20)	T4.8 (n=20)
Hvilefase	80 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
Unloaddfase	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Stressfase	80 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
Recoveryfase	80 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
Hvilefase ≥ 2 min	80 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
Stressfase (8-12 min)	29 (37%)	6 (30%)	8 (40%)	5 (25%)	9 (45%)
Recoveryfase ≥ 2min	80 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
Lineær utvikling av utfallsvariabler	80 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Alle protokollene (100%) bestod av en hvilefase, stressfase, og recoveryfase. Ingen av protokollene inneholdt unloaddfase (0%). I tillegg hadde samtlige hvile- og recoveryfaser for alle protokollene en varighet ≥ 2 min. 37 % av protokollene inneholdt en stressfase på 8-12 min, med en gjennomsnittstid på 09:24 min. Gruppen T20 hadde færrest tester, mens gruppen T4.8 hadde flest tester (45%), med en stressfasevarighet på 8-12 min (25%). Det var ingen signifikante forskjeller mellom protokollgruppene i forhold til andel stressfaser med varighet på 8-12 min ($p > 0,05$).

I forhold til utviklingen av utfallsvariabler så jeg også her at samtlige protokoller (100%) medførte en lineær utvikling av utfallsvariablene.

5.0 DISKUSJON

5.1 HOVEDFUNN

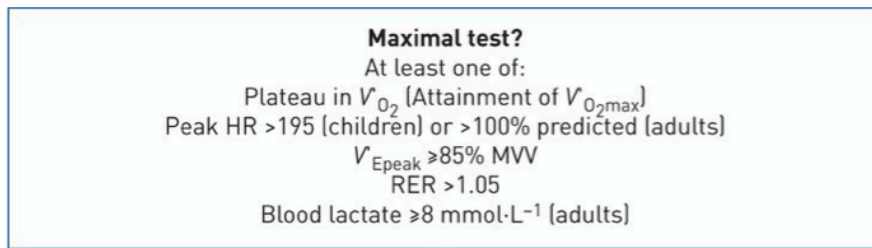
Hensikten med denne oppgaven var å studere «Glittreprotokollenes» egnethet i forhold til CPET-testing av pasienter med kols på tredemølle, sett opp mot anbefalingene fra ERS (Radtke et al, 2019). Dette skulle gjøres ved å vurdere andelen pasienter som oppnådde kriteriene for maksimal innsats, hvor lang stressfase-tid deltakerne hadde, om protokollene bestod av anbefalte faser (hvile-stress-recovery) og om protokollene ga lineære utfallsvariabler som muliggjør tolkning av kardiopulmonal respons.

Hovedfunnene i oppgaven var at 91% av alle pasientene oppnådde ≥ 1 endekriterium for maksimal innsats. 37% av pasientene oppnådde sitt/sine endekriterier innenfor anbefalt tid på 8-12 min, mens den totale gjennomsnittstiden for alle som hadde innfridd ≥ 1 endekriterium var 09:24 min. Gjennomsnittstiden fordelt på gruppene var 8-10 min. Samtlige protokoller inneholdt hvile-stress-recoveryfase, medførte ingen skader/uhell, og ga lineær utvikling av utfallsvariablene.

5.2 DISKUSJON AV RESULTATER

5.2.1 Endekriterier

Valg av endekriterier, for å definere maksimal innsats, ble basert på «ERS statement» fra 2019, som er de siste anbefalingene fra ERS i forhold til CPET-testing (Radtke et al, 2019). Bakgrunnen for dette var at jeg anså sammenlikning av «Glittreprotokollenes» resultater opp mot de nyeste anbefalingene, som den beste måten å vurdere protokollenes egnethet på. I tillegg har valg av identiske endekriterier blitt anbefalt av Edvardsen et al. (2014), da man blant annet har sett at bruk av motivasjon kan ha stor betydning for resultatene som oppnås av deltakerne. Ved å velge identiske endekriterier vil man oppnå et bedre og sterkere sammenlikningsgrunnlaget når studier skal sammenliknes, samtidig som man vil ha større kontroll på modererende faktorer, eks motivasjon (Edvardsen et al, 2014).



Figur 16: ERS- anbefalinger for kriterier vedrørende maksimal innsats (Fra: Radtke et al, 2019. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review*, 28 (180101). Copyright: Europaen Respiratory Society)

Derimot stilte jeg meg undrende til om endekriterienes grenseverdier i ERS-anbefalingene ville være optimalt å bruke som sammenlikningsgrunnlag med tanke på at 84% av de inkluderte studiene i anbefalingene omhandlet ergometersykkelprotokoller, mens oppgavens resultater ville baseres på tredemølleprotokoller. I tillegg er mange av de originale endekriterienes grenseverdier basert på eldre studier, hvor populasjonen var liten og som regel bestod unge, atletiske menn, samtidig som bruken av testprotokoller og måleinstrumenter var annerledes enn idag (Issekutz, Birkhead & Rodahl, 1962; Taylor et al, 1955; Brown, Mahon & Plank, 2002; Yoon, Kravitz & Robergs, 2007; Poole, Wilkerson & Jones, 2008; Doherty, Noobs & Noakes, 2003). Derfor anså jeg det som mer optimalt å bruke grenseverdier på endekriterier som stammer fra nyere studier med tredemøllerresultater, og som har tatt hensyn til både alder- og kjønnsvariasjoner i sine anbefalinger. Dette resulterte i at jeg valgte å bruke grenseverdiene i Edwardsen et al (2014) sin studie for endekriteriene RER, HR og Laktat, samt formelen fra Edwardsen et al. (2013) til utregning av forventet HR, i denne oppgaven.

Til slutt valgte jeg også å inkludere Borg CR10 skala som et ekstra endekriterium, da tidlig terminering av aktivitet grunnet utolererbar dyspné, er en kjent årsak hos pasienter med kols (Borg, 1998; O'Donnell et al, 2017). I tillegg gir skalaen en valid og reliabel indikasjon for maksimal test hos pasienter, til tross for manglende innfrielse av andre endekriterier (Borg, 1998).

I forhold til oppgavens valg av endekriterier og grenseverdier vil dette alltid kunne diskuteres. Noen vil blant annet mene at grensen: «innfrielse av ≥ 1 endekriterium for å definere maksimal test» er for lav og at dette kan øke faren for tilfeldige resultater. Allikevel anser jeg grensen som tilfredsstillende, da den er i tråd med ERS - anbefalingene (Radtke et al, 2019), og kan sees i sammenheng med at pasienter med kols ofte har en multifaktoriell årsak til sin aktivitetsbegrensning, uten at man alltid klarer å definere hva som er den dominante årsaken, eller hva som er tilleggsfaktorene.

Faren med strengere endekriterier vil isteden kunne medføre at mange pasienter aldri innfrir kriteriene for en maksimal test pga sine fysiologiske begrensninger og dermed kan vurderingen av fremtidige protokoller bli mangelfull (Wasserman et al, 2012; O'Donnell et al, 2017).

Justering av grenseverdiene i oppgaven, vil også kunne medføre spørsmål rundt mulig svekkelse av «Glittreprotokollenes» sammenlikningsgrunnlag opp mot ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019). Med tanke på at ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) ikke har alder- eller kjønnsjusterte grenseverdier for sine kriterier, spesielt i forhold til RER og Laktat, vil resultatene i denne oppgaven vurderes på annet grunnlag enn det hadde blitt gjort ved å følge ERS-anbefalingene (Radtke et al 2019), noe som kan påvirke totalvurderingen av «Glittreprotokollenes» egnethet. Allikevel anser jeg alder- og kjønnsjustering av grenseverdier som en så viktig faktor at denne ikke kan overses, spesielt med tanke på at Edvardsen et al (2014) fant store kjønns- og aldersforskjeller i sine data på disse variablene. Manglende hensyn til disse faktorene kan med andre ord trolig bidra til økt unøyaktighet i forhold til vurderingen av pasientenes aktivitetstoleranse og på den måten gi en større svekkelse av sammenlikningsgrunnlaget, enn å inkludere faktorene ved bestemmelse av grenseverdiene (Edvardsen et al, 2014).

Alt i alt anser jeg valget om å bruke «ERS statement» (Radtke et al, 2019) sine endekriterier, i kombinasjon med inkludering av BORG CR10 (Borg, 1998), samt Edvardsen et al. (2014) og Edvardsen et al. (2013) sine grenseverdier for enkelte endekriterier som den optimale sammensetningen når resultatene fra «Glittreprotokollene» skal evalueres.

Jeg vil nå videre i diskusjonen gjennomgå hvert enkelt endekriterium individuelt.

5.2.1.1 $\dot{V}O_{2peak}$

Til tross for at $\dot{V}O_{2max}$ er det mest klassiske og kjente kriteriet for å definere maksimal innsats, ble det i denne oppgaven valgt å bruke $\dot{V}O_{2peak}$. Dette ble gjort med bakgrunn i at de fleste personer med kols, til forskjell fra friske, ikke klarer å vedlikeholde sin maksimale $\dot{V}O_2$ i lang nok tid til å kunne definere en avflatning, ofte pga ventilatoriske begrensninger (Wasserman et al, 2012). $\dot{V}O_{2peak}$ blir derfor ansett som en god erstatte for $\dot{V}O_{2max}$ i tilfeller hvor ventilatoriske begrensninger vil være en avgjørende faktor, da den, i likhet med $\dot{V}O_{2max}$, også vil kunne gi verdifull informasjon om individets fysiologiske respons opp mot aktivitet (Wasserman et al, 2012).

Det var kun 5% av pasientene i denne studien som oppnådde sin forventede $\dot{V}O_{2peak}$. Til tross for at antallet som oppnådde sin forventet $\dot{V}O_{2peak}$ var lavt, var funnet ikke overraskende. Spesielt med tanke på hele 90% ikke oppnådde en $\dot{V}O_{2peak} > 85\%$ av forventet, som ifølge ERS (Radtke et al, 2019) tyder på en abnormal fysiologisk respons til aktivitet, som kan være relatert til ventilatorisk begrensning, uregelmessigheter i gassutvekslingen og/eller perifere muskelabnormaliteter (Seymour et al, 2010; O'Donnell et al, 2017; Gosselink et al, 1996; Somfay, Porszasz, Lee & Casaburi, 2002; Radtke et al, 2019; Hyatt, 1983) Dette indikerer at det lite trolig er «Glittreprotokollenes» utforming som er årsaken til den lave innfrielsesandelen, men heller medisinske grunner, noe som samsvarer med at 84 % av alle pasientene i studien hadde en ventilatorisk begrensning, hvor 69 % hadde en redusert IC som indikerer hyperinflasjon og 51 % emfysem.

Overnevnte begrensningene vil også medføre en rask økning i følelse av utolerbar dyspné, som har vist seg å være en av hovedårsakene til tidlig avbrytelse av aktivitet, hos pasienter med kols, og resultert i lavere oppnådd $\dot{V}O_{2peak}$ (O'Donnell, Voduc, Fitzpatrick & Web, 2012; O'Donnell et al, 2017; Frisk et al, 2015). Med tanke på at 96% av pasientene i studien avbrøt sin test grunnet dyspné alene (17%) eller i kombinasjon med muskelsmerter/-fatigue (79%), kan dette trolig anses som hovedårsaken til at de færreste pasientene oppnådde sin forventede $\dot{V}O_{2peak}$. Denne antagelsen støttes også opp av en studie av O'Donnell et al. (2004) som viser at en bedring av den dynamiske lungemekanikken (blant annet forbedret IC), som kan oppnås ved bruk av bronchodilatorer, kan bedre aktivitetstoleransen ved at de ventilatoriske

begrensningene utsettes noe, som igjen vil gi lengre aktivitetstoleranse og dermed høyere registrert $\dot{V}O_{2peak}$.

Derimot er det viktig å poengtere at $\dot{V}O_{2peak}$ kun er definert som pasientens høyest oppnådd $\dot{V}O_2$, og at en rekke faktorer kan resultere i en $\dot{V}O_{2peak}$ lavere enn forventet verdi. $\dot{V}O_{2peak}$, i motsetning til $\dot{V}O_{2max}$, være derfor helt avhengig av et eller flere innfridde tilleggskriterier for å gjøre det mulig å definere om testen har vært maksimal (Wasserman et al, 2012).

5.2.1.2 Respiratorisk utvekslingsratio (RER)

Grenseverdiene for RER-kriteriet ble satt til å følge anbefalingene fra Edvardsen et al. (2014), for å bedre vurderingsgrunnlaget ved å justere for alder. Dette har sammenheng med at RER har vist seg å synke med alder, til tross for at opplevd utmattelse har vært lik, noe som skyldes at økende alder medfører en gradvis endring av muskelsammensetning hvor type II fibre omdannes til type I og dermed gir en korresponderende metabolsk endring (Edvardsen et al, 2014).

RER viser ratioen ($\dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$) for produksjon av CO_2 kontra bruk av O_2 , og gir et innblikk i musklene metabolske evne og oksidative kapasitet til å skaffe seg energi (Ramos-Jiménez et al, 2008). Avhengig av fysisk form, alder, kjønn og sykdom vil RER stige med økende aktivitetsintensitet, da musklene etter hvert vil gå fra en aerob til en anaerob metabolisme. Når RER overstiger 1,0 tilsier dette et dominerende bidrag av anaerob metabolisme, hvor produksjon av laktat er høyere enn elimineringen (Åstrand et al, 2003). Man ser derfor ofte høy blodlaktatkonsentrasjonen i sammenheng med høy RER (Howley et al, 1995).

Det er derfor ikke overraskende at kun 18 % av alle pasientene innfridde RER-kriteriet, med tanke på at kun 23% innfridde laktatkriteriet. I liket med resultatene fra laktatkriteriet innfridde ingen i gruppen T20 kriteriet for RER, mens innfrielsesandelen for RER økte jo mer krevende protokollen ble.

En av årsakene til den lave innfrielsesandelen kan skyldes den høye andelen emfysem hos pasientene (51%), da emfysem medfører en redusert diffusjonskapasitet. T20 hadde også den høyeste andelen pasienter med emfysem som også kan forklare hvorfor ingen i denne gruppen oppnådde RER-kriteriet. Da personer med kols ofte har en svekket aerob metabolisme, grunnet endret muskelsammensetning, som medfører tidligere bruk av anaerobe metabolisme og økt produksjon av CO₂, vil en redusert diffusjonskapasitet medføre at den økte konsentrasjonen av CO₂ ikke ventileres ut og dermed resultere i en økt pCO₂ (Kutsuzawa et al, 1992; Wuyam et al, 1992). Redusert ventilering av CO₂ vil ha innvirkning på de RER-verdiene som fremkommer under test (de vil være lavere) og vil da ikke samsvare med $\dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$ ubalansen som egentlig finner sted i kroppen.

Økt pCO₂ i blodet vil også kunne medføre respiratorisk acidose, et surere miljø, redusert muskelarbeid og aktivitetstoleranse som gir tidligere avbrytelse av aktivitet (Smolka, Borkowski & Zaton, 2014). Studier av Hollidge-Horvat, Parolin, Wong, Jones & Heigenhauser (1999) og Smolka et al. (2014) viste at personer med acidose hadde en lavere RER og laktat, men en signifikant høyere VE under aktivitet, enn de som ikke utviklet acidose. Samme tendenser kan også sees i denne oppgaven, hvor både laktat og RER ikke oppnås i gruppen T20, men denne gruppen har derimot en høyere andel av $VE \geq 85\%$ av MVV innfridd. Dette henger igjen sammen med at økt pCO₂ stimulerer ventilasjon, som medfører at pasientene med lavest ventilasjonskapasitet bruker opp denne og må avbryte aktiviteten før de oppnår tydelig endringer i sine andre fysiologiske parametere (Smolka et al, 2014).

Derimot kan det også tenkes at utformingen for de laveste protokollene, T20 og T40, er av en slik art at de ikke stimulerer til et energibehov i musklene som ikke kan tilfredsstilles av den aerobe metabolismen. Både T20 og T40 består henholdsvis av 14 og 12 min gange på flatmark med økende fart, før protokollene involverer bakkeøkning. Den manglende innfrielsesandelen for HR i T20 og den lave innfrielsesandelen i T40 indikerer at den langvarige belastningen på flatmark ikke gir optimalt stress på det kardiologiske systemet til å oppnå høye verdier, og man kan derfor anta at det samme gjelder for det perifere systemet, ved disse belastningene. Da man også vet at personer med kols kan ha en svært redusert utholdenhet og aktivitetstoleranse, vil gange over lengre tid medføre utmattelse lenge før protokollene inkluderer bakkeøkning (Lopes et

al, 2018). På bakgrunn av dette kan det tenkes at bakkeøkning burde involveres tidligere i protokollene, for å kunne påføre de overnevnte systemene mer stress på et tidligere tidspunkt, og før faren for utmattelse finner sted.

Allikevel er det trolig å anta at en tidligere bakkeøkning vil være lite hensiktsmessig da det med all sannsynlighet er pasientenes ventilatoriske begrensning som er hovedårsaken til at de dårligste pasientene ikke oppnår høye RER-verdier, noe som kommer til syne i gruppe T20 og T40 hvor 80% og 95% hadde redusert/brukt opp sin ventilatoriske pustereserve i løpet av testen. Hos de dårligste pasientene, som ofte havner i gruppen T20 eller T40, vil selv en liten fartsøkning på flatmark innebære så store ventilatoriske krav at deres ventilatoriske kapasitet brukes opp relativt raskt, uten at det gis store utslag i de andre fysiologiske parametrene (O'Donnell et al, 2017). Ved å inkludere bakke på et tidligere tidspunkt vil man trolig bare oppnå at pasientene får en kortere stressfasetid, fordi aktivitetens ventilatoriske krav øker raskere, uten at fysiologiske parametre som HR, Laktat og RER får nevneverdi økning.

5.2.1.3 Laktat

Laktat er, som tidligere nevnt, ansett som et meget godt kriterium for å vurdere maksimal innsats, men kan gi store resultatforskjeller mellom studier, da den vil være avhengig av hvilke grenseverdier som settes for kriteriet (Edwardsen et al, 2014). I denne oppgaven valgte jeg, i likhet med RER-kriteriet, å sette grenseverdien for laktat etter anbefalingene til Edwardsen et al. (2014), da disse verdiene er både alder- og kjønnsregulert. Økende alder er som kjent assosiert med tap av type II fibre som gir lavere kapasitet for anaerob metabolisme og dermed raskere muskelfatigue (Åstrand et al, 2003). I tillegg oppnår kvinner lavere maksimal laktatkonsentrasjon enn menn, grunnet mindre kapasitet til å generere ATP via anaerob metabolisme og lavere muskelmasse i forhold til blodvolum som gjør at de oppnår lavere maksimal arbeidsbelastning (Weber & Schneider, 2000; Sidney & Shephard, 1977). Disse faktorene anså jeg som så viktig å ta høyde for at jeg valgte å ikke bruke ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) da de ikke har justert grenseverdiene for laktat, med tanke på alder og kjønn, i like stor grad som Edwardsen et al. (2014).

Totalt var det kun 23% av pasientene som innfridde laktatkriteriet. Mellom protokollgruppene så man allikevel en signifikant forskjell ($p < 0,05$) i oppnådd laktatverdi hos de som innfridde kriteriet, hvor laktatverdien økte gradvis fra gruppe T20 til gruppe T4.8 (Se tabell 7).

En av grunnene til den lave innfrielsesandelen kan skyldes at personer med kols ofte har en endret muskelfibersammensetning og komprimert muskelmasse, som medfører lavere muskelstyrke og mitokondriell enzymaktivitet, som resulterer i en begrenset aktivitetstoleranse (Serres, Hayot, Préfaut & Mercier, 1998; Maltais et al, 1998). Dette skyldes at endring av muskelsammensetning ofte medfører redusert bruk av aerob metabolisme og lavere ATP-, fosforkreatin- og glykogeninnhold i de perifere muskellagrene (Kutsuzawa et al, 1992; Wuyam et al, 1992). Dette vil resultere i en svekkelse av den oksidative fosforyleringen, som medfører lavere intracellulær pH og tregere resyntetisering av blant annet fosforkreatin, slik at det på et tidligere tidspunkt tas i bruk anaerob metabolisme for å tilfredsstille musklens krav om energi (Kutsuzawa et al, 1992; Wuyam et al, 1992). Da mange personer med kols ikke er vant til å jobbe under anaerobe forhold vil trolig deres toleranse for dette være redusert, og medføre at de avbryter aktiviteten grunnet muskelsmerter/-fatigue før de har produsert høye nok mengder med laktat til å innfri kriteriet.

Økt bruk av anaerob metabolisme innebærer også høyere bruk av CHO^- , som gir økt CO_2 -produksjon, og medfører en raskere senkning av pH og høyere pCO_2 -konsentrasjon (Mainwood & Renuad, 1985; Brown, Wiener, Brown, Marcarelli & Light, 1985). Da pCO_2 er en bestemmende faktor for ventilasjonen, vil en rask og tidlig økning av denne konsentrasjonen medføre økt ventilasjon tidligere i aktiviteten (Brown et al, 1985). Med tanke på at 84% av pasientene i denne studien hadde en ventilatorisk begrensning, er trolig en manglende ventilasjonskapasitet i forhold til aktivitetens ventilatoriske krav en av hovedårsakene til at mange ikke oppnår laktatkriteriet. Da en ventilatorisk begrensning kan inntreffe på en relativt lav belastning, avhengig av sykdomsgrad, vil dette begrense pasientens mulighet til å oppnå høye verdier i andre parametere som HR, RER og Laktat, da belastningen vil være for liten til å medføre store responser for disse variablene (O'Donnell et al, 2017). Dette tydeliggjøres også ved at laktatverdiene var lavest for de «letteste» protokollene (T20 og T40), mens den steg i de gruppene som hadde mer «krevende» protokoller (T60 og T4.8). Som diskutert

i avsnittet om RER-kriteriet vil det derimot ikke hjelpe å gjøre de «letteste» «Glittreprotokollene» mer krevende, ved å f.eks innføre bakke på et tidligere tidspunkt da dette bare vil medføre en tidligere inntreffelse av den ventilatoriske begrensingen, og dermed medføre enda dårligere utgangspunkt for laktatrespons.

I tillegg består pasientgruppene i T60 og T4.8, trolig av pasienter som ikke er like subjektivt plaget av sin ventilatoriske begrensning, som i de andre gruppene, og dermed innehar større mulighet til å presse seg for å oppnå høyere laktatverdier. Samtidig er det færre pasienter i T60 og T4.8 som har emfysem, noe som gjør at de har mindre sjanse til å utvikle aktivitetsindusert respiratorisk acidose. Da respiratorisk acidose har vist seg å være assosiert med lavere laktatproduksjon vil dette også være en grunn til at pasientene i T20 og T40, som har høyere andel pasienter med emfysem, får lavere laktat fordi de opplever muskelfatigue på en lavere arbeidsbelastning enn forventet og dermed avbryter aktiviteten tidligere (Mainwood & Renuad, 1985; Hollidge-Horvat et al, 1999).

Samtidig kan det også tenkes at grad av dekondisjonering kan være med på å forklare hvorfor pasientenes oppnådde laktatverdier stiger fra gruppen T20 til T4.8. Det er et kjent tema at personer med kols ofte er dekondisjonerte, da mange utvikler en sedat livstil for å unngå ubehaget rundt dyspné (Serres et al, 1998). Derimot medfører økt inaktivitet til en reduksjon av den aerobe kapasiteten i de perifere musklene, som gjør at tidligere aktivitetsbelastninger etter hvert føles tyngre og gir økt dyspnéfølelse, som igjen vil føre til ytterligere inaktivitet. I hovedsak er det trolig graden av dyspnéplager som styrer personens daglige aktivitetsnivå (Mahler & O'Donnell, 2005; Serres et al, 1998). Det kan derfor tenkes at pasienter i gruppen T20 er mer dekondisjonerte enn pasienter i de andre gruppene, da disse grunnet sin sykdomsgrad, trolig har mer markante plager med dyspné under aktivitet enn pasientene i de andre gruppene, som gjør at de avslutter aktiviteten tidligere og får lavere laktatverdier.

Et annet element som også kan være en innvirkende faktor på den lave innfrielsesandelen, er at 65% av deltakerne hadde en desaturasjon $\geq 5\%$, noe som kan indikere hypoksemi. Hypoksemi kan gi en signifikant modifisering av den cellulære oksidative metabolismen i musklene, ved å gi en lavere oksidativ ATP - produksjon og høyere anaerob ATP - produksjon, som vil resultere i samme problemstillinger rundt ventilasjon, metabolisme og muskelfatigue, som tidligere beskrevet (Payen et al, 1993:

Serres et al, 1998). Derimot vil dette skyldes en svekkelse av selve O₂-transporten i blodet, og ikke svekkelse i selve muskulaturen, noe som lindres ved å tilføre oksygen under aktivitet, da dette har vist seg å kunne øke aktivitetstoleransen hos de som lider av hypoksemi (Payen et al, 1993). Bruk av oksygen og til hvilken grad desaturasjon og hypoksemi har spilt inn i resultatet har jeg derimot ikke studert i denne oppgaven, og det vil derfor ikke bli diskutert noe dypere her.

Til slutt må det også poengteres at det ikke ble målt laktatverdier hos 25% av pasientene, noe som kan være med på påvirke resultatet i stor grad. Årsaken er at laktatprøver kun tas under CPET hvis det er indikasjon for det, noe som ikke var tilfelle for alle av de 80 pasientene i studien. På bakgrunn av dette må resultatene tilhørende dette kriteriet tolkes med forsiktighet.

5.2.1.4 Hjerterefrekvens (HR)

I forhold til HR anså jeg ERS-anbefalingenes (Radtke et al, 2019) grenseverdi på HR > 100% av forventet HR_{max} som urealistisk høy med tanke på at personer med kols ofte har en redusert HR_{peak} og derfor sjeldent oppnår sin forventede HR_{max} (ATS/ACCP, 2003; Camillo et al, 2008). Dette kan blant annet skyldes redusert aktiv muskelmasse, komorbide hjertesykdommer som gir redusert kardiologisk funksjon og/eller hjertesykdommer som krever medisinbruk i form av betablokker, som igjen hemmer pulsstigning (ATS/ACCP, 2003; Camillo et al, 2008). I tillegg viser litteraturen at maksimal $\dot{V}O_2$, i enten i form av $\dot{V}O_{2peak}$ eller $\dot{V}O_{2max}$, som regel oppnås ved 95-100% av HR_{max}, og derfor ble en grenseverdi på HR $\geq 95\%$ av forventet HR_{max} valgt til denne studien (Frøyd et al, 2005; Edvardsen et al, 2014).

Det ble også valgt å bruke Edvardsen et al. (2013) sin formel for utregning av HR_{max} i denne oppgaven, istedenfor formelen fra ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019). Grunnen til dette var at jeg ønsket å ta høyde for kjønn i utregningen, da det er vist at kvinner ofte har lavere HR_{max} enn menn (Nes, Janszky, Wisløff, Støylen & Karlsen, 2012; Edvardsen et al, 2013). I tillegg ble formlene til Edvardsen et al. (2013) brukt som referanse under CPET-testingen av pasientene som er inkludert i denne studien, som innebærer at legene i klinikk har vurdert pasientenes HR respons ut ifra denne formelen.

Totalt innfridde 19% av pasientene kravet om $HR \geq 95\%$ av forventet HR_{max} . Jeg så også at ingen i gruppe T20 innfridde kriteriet, mens 40% av pasientene i gruppe T60 og 30% av pasientene i gruppe T4.8 innfridde kriteriet. Dette funnet samsvarer med resultatene i studien av LoRusso, Belman, Elashoff & Koerner (1993) som viste at HR-reserven (forventet HR_{max} – oppnådd HR_{peak}) økte jo lengre ut i sykdomsforløpet pasienten befant seg.

En av grunnene til den lave innfrielsesandelen kan tenkes å skyldes kardiologiske begrensninger blant pasientene. I henhold til ERS (Radtke et al, 2019) kan en oppnådd $HR < 85\%$ ansees som en abnormal respons, som kan være kardiologisk betinget. Med tanke på at 64% av pasientene ikke oppnådde $HR > 85\%$ av forventet, i kombinasjon med at 43% hadde en form for komorbid hjertesykdom og at 26 % brukte betablokkere kan det virke sannsynlig at en svekkelse i det kardiologiske systemet og/eller medisinbruk er noen av grunnene til en lavere HR enn forventet. 4 % av pasientene fikk også sin test avbrutt av lege grunnet arytmi og/eller ST-depresjon. Denne andelen er allikevel såpass liten at den ikke vil kunne sees som hovedårsaken til den lave innfrielsesprosenten. Jeg så også at 65% av pasientene hadde en desaturasjon $\geq 5\%$, som indikerer en redusert O_2 -transport i blodet og som kan medføre raskere laktatproduksjon, tidligere muskelfatigue og dermed tidligere terminering av aktivitet som vil påvirke pasientens oppnådde HR_{peak} (Payen et al, 1993; Serres et al, 1998).

Allikevel er det også for dette kriteriet, i likhet med både RER, Laktat og $\dot{V}O_2$, mest sannsynlig at pasientenes ventilasjonbegrensning er en av hovedårsakene til den lave innfrielsesandelen for HR, og ikke protokollens utforming. Med tanke på økning av HR er avhengig av en viss intensitet på arbeidsbelastningen for å utløse stress på det kardiologiske systemet, mens personer med kols ofte gir seg på en lav arbeidsbelastning grunnet dyspné, vil dette forklare hvorfor innfrielsesandelen av HR_{max} -kriteriet er lavt (O'Donnell et al, 2017; Åstrand et al, 2003). Dette synliggjøres også ved å se på forskjellen på innfrielsesprosenten mellom gruppene, hvor pasientene i T20 og T40 sannsynligvis har større dyspnéplager og trolig har avbrutt aktiviteten tidligere, enn pasientene i gruppe T60 og T4.8.

Overnevnte årsaker gjør det med andre ord vanskelig å bruke HR som en indikator for å vurdere om pasienten har avsluttet sin test grunnet dårlig innsats, slik den brukes hos friske individer (Palange et al, 2018). Det kan ikke ses bort ifra at dette kan være årsaken i enkelte tilfeller, men med tanke på at 91% av alle pasientene innfridde ≥ 1 av kriteriene for maksimal innsats, er det mer sannsynlig at det er andre faktorer, som har resultert i den lave innfrielsesandelen av HR-kriteriet.

Valg av utregningsformler kan også alltid diskuteres med tanke på de store individuelle forskjellene man ser i hver aldersgruppe, og at det pr dags dato fortsatt ikke finnes en nøyaktig utregningsformel fordi man enda ikke vet hvor stor påvirkning ulike faktorer som alder, kjønn, fysisk aktivitet, røyking o.l. har på hjertefrekvensen (Nes et al, 2012; Edvardsen et al, 2014; Radtke et al, 2019). Kriteriet er derfor ikke anbefalt å brukes alene for å indikere maksimal innsats, men burde heller brukes som et tilleggskriterium (Edvardsen et al, 2013; Edvardsen et al, 2014; ATS/ACCP, 2003).

Valget om å bruke HR som et selvstendig kriterium for maksimal innsats, i denne oppgaven, støttes derimot opp av anbefalingene fra ERS (Radtke et al, 2019). Det at jeg i tillegg har brukt en utregningsformel som trolig er mer presis enn ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019), da den også tar høyde for kjønn, forsvarer også valget om å ha HR som et selvstendig kriterium. Derimot er jeg heller usikker på om kriteriet i seg selv vil være å anbefale som indikasjon for maksimal innsats, når det kommer til CPET-testing av pasienter med kols, nettopp pga alle faktorene som kan begrense deres HR_{peak} .

5.2.1.5 VE_{peak}

I samsvar med ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) brukte jeg også i denne oppgaven kriteriet om $VE_{peak} \geq 85\%$ av MVV som indikasjon for maksimal innsats. Med tanke på at mange personer med kols har en ventilatorisk begrensning, vil innfrielse av dette kriteriet indikere en redusert eller oppbrukt pustereserve, som igjen medfører økende dyspné og dermed gir en mulig forklaring på hvorfor pasienten har avsluttet aktiviteten før andre fysiologiske kriterier for maksimal innsats er innfridd (O'Donnell et al, 2017). Innfrielse av kriteriet vil også kunne brukes for å definere

maksimal innsats da en redusert eller oppbrukt pustereserve i seg selv vil tilsa at pasienten har oppnådd sin maksimale ventilasjonsevne (Wasserman et al, 2012).

Med tanke på at alle pasientene i denne studien hadde kols var det ikke overraskende at VE_{peak} -kriteriet hadde den høyeste innfrielsesandelen av alle kriteriene. Totalt var innfrielsesandelen på 80%, og jeg så at de som innfridde kriteriet hadde stor IC-reduksjon, rapportere høy score av dyspné på Borg skala, og at 84% ble diagnostisert med en ventilatorisk begrensning. Dette samsvarer med funnene i studiene til O'Donnell et al. (2012, 2017) som viser at redusert IC indikerer dynamisk hyperinflasjon, som i kombinasjon med økt luftveisobstruksjon er assosiert med hurtig eskalerende pustefrekvens og dyspnéfølelse, som igjen var grunnlaget for terminering av aktivitet; til tross for at ventilasjonskravet for belastningen ble ansett som lavt. IC-målinger i løpet av en CPET er med andre ord viktig da de også kan være med på å indikere en ventilatorisk begrensning.

Overnevnte faktorer kan igjen ha sammenheng med at personer med kols ofte har en unormal aktivitetsrespons, hvor økt ventilasjon ved submaksimal $\dot{V}O_2$ grunnet tidlig metabolsk acidose, unormal ventilasjon-perfusjons forhold, dårlig lungecompliance og økt luftmotstand gir de respiratoriske musklene en redusert evne til å håndtere det økte ventilatoriske kravet som skjer under belastning (Mahler & O'Donnell, 2005). Disse faktorene vil i takt med økt sykdomsgrad ha en større og større påvirkning på pasientens aktivitetstoleranse, og etter hvert medføre at avbrytelse av aktivitet grunnet dyspné vil skje på et stadig lavere nivå med lavere ventilasjonskrav (Mahler & O'Donnell, 2005; O'Donnell et al, 2012).

Funnene i denne studien samsvarer godt med de overnevnte elementene da ingen i gruppe T20, som ofte består av de dårligste pasientene, innfridde $\dot{V}O_2$, HR eller RER-kriteriene, i tillegg til å ha en av de laveste verdiene for laktat av alle gruppene, samt den laveste VE (l/min). Verdiene økte så utover i protokollgruppene, som ofte består av gradvis friskere pasienter som ikke er så langt i sin sykdomsutvikling, og de beste verdier var i gruppe T4.8 som antas å bestå av de friskeste pasientene. Dette viser med andre ord at til tross for at kols er en sykdom som har en multifaktoriell evne til å begrense individets aktivitet, spiller de ventilatoriske begrensningene og påfølgende

dyspnéfølelse en stor rolle i pasientens aktivitetsbegrensning, og spesielt for de som har en langutviklet kolssykdom.

Da man har sett at den ventilatoriske begrensningen kan påvirke utfallet til de andre variablene er det også viktig at denne begrensningen ikke fremprovoseres for tidlig i en testfase, slik at det vil være mulig å vurdere utviklingen av de andre fysiologiske responsene, selv om de eventuelt ikke når maksimale verdier. I forhold til pasientenes oppnådde resultater ved bruk av «Glittreprotokollene» i denne studien, ser det ut til at protokollene fremmer en eksisterende ventilatorisk begrensning på en akseptabel måte da det gjøres innenfor en tid som gjør det mulig å vurdere de andre fysiologiske variablene i tillegg. Ved å se på gjennomsnittstiden til de ulike gruppene (Se tabell 9) ser man at tiden er i forhold til anbefalingene på 8-12 min, som anses som optimal for å vurdere de fysiologiske parametrene under en CPET (Radtke et al, 2019).

Derimot vil man for dette kriteriet være meget avhengig av gode utførte MVV- og IC-manøvre, for å kunne ta en riktig vurdering. Blant annet vil en beregnet MVV i de fleste tilfeller gi en lavere verdi enn reelt, og må derfor tas høyde for når pustereserven vurderes. Resultater uten mulighet til å kontrollere utførelsen av disse to testene må også tolkes med forsiktighet. Heldigvis hadde jeg i denne oppgaven mulighet til å studere både MVV- og IC- utførelsen, slik at jeg sammen med veileder eller kollega kunne konkludere om verdiene var til å stole på eller ikke, slik at resultatet kunne tolkes på best mulig grunnlag. Allikevel er vurderingen av utførelsen basert på subjektive oppfatninger, som alltid vil være diskuterbart.

Til slutt må det også tas høyde for at medisinbruk kan ha vært en innvirkende faktor hos de resterende 20% som ikke hadde $VE_{peak} \geq 85\%$ av MVV. Til tross for at det ikke er et mål om 100% innfrielse for dette kriteriet da noen pasienter rett og slett ikke har en ventilatorisk begrensning, er det allikevel viktig å ta hensyn til at antiinflammatoriske medisiner, antikolinergika og beta-2-agonister reduserer de ventilatoriske begrensningene i slik forstand at de inntreffer på en høyere belastning og dermed gir økt aktivitetstoleranse, noe som kan påvirke resultatene (O'Donnell, Voduc, Fitzpatrick & Web, 2004). Det har derimot ikke vært mulig å skille medisinbruk mellom pasientene i denne oppgaven, slik at videre konklusjoner rundt dette ikke kan trekkes.

5.2.1.6 Borg CR10

Inkludering av Borg CR10 som et hovedkriterium for indikasjon av maksimal innsats, anså jeg som helt essensielt i denne oppgaven, selv om kriteriet ikke er en del av anbefalingene til ERS (Radtke et al, 2019). Da fysiologiske faktorer ofte er medvirkende til at personer med kols ikke innfrir kriterier for maksimal innsats, vil Borg CR10 isteden kunne gi et godt innblikk i personens subjektive opplevelse av dyspné og utmattelse, som vil kunne forklare om deres innsats har vært maksimal (Mahler & O'Donnell, 2005; Borg, 1998). Dette vil være spesielt viktig når innfrielsesandeler skal sees opp mot bruken av protokoller, som i dette tilfelle.

I tillegg vil også psykologiske faktorer som motivasjon og følelser (angst, redsel, glede) ha stor påvirkning på hvor mye ubehag pasienten tåler før de må avbryte aktiviteten (Borg, 1998). F.eks vil en pasient som er avhengig av å oppnå et bestemt resultat for å kunne gjennomføre en livsnødvendig operasjon kunne presse seg opp til et større ubehag, enn en pasient som ikke ser hensikten med å gjennomføre en belastningstest i første omgang eller er redd for å oppleve ubehag, som dyspné.

Med tanke på at totalt 65% av deltakerne innfridde Borg-kriteriet, og at 84 % hadde en ventilatorisk begrensning, viser dette at symptomer på dyspné og utmattelse henger tett sammen. Dette understøttes også av at 79% avsluttet testen grunnet dyspné og muskulær utmattelse, og 17% grunnet ren dyspné, mens både $\dot{V}O_2$, RER, HR og Laktat hadde relativt lave innfrielsesandeler. Man kan med dette se hvor stor rolle den subjektive oppfattelsen av anstrengelse har å si for prestasjon, og hvorfor det er viktig å inkludere Borg som et kriterium.

Resultatene viser også at det ikke var noen forskjell mellom protokollgruppene i forhold til antallet som innfridde kriteriet for Borg CR10, utenom i gruppe T20. Da dette er en gruppe bestående av dårligere pasienter enn de resterende gruppene kan bakgrunnen for den noe lavere andelen skyldes at flere i denne gruppen anså sitt ubehag som uutholdelig på en lavere Borg enn det som er satt som grenseverdi. Man har sett at toleranse for ubehag kan variere fra 4-10 på Borg skala, og at man ved en økende dyspnéfølelse velger å avslutte testen på en lavere Borgverdi fordi angsten mot at denne følelsen skal øke blir for stor (Borg, 1998).

I tillegg vil det også være en fare for feilrapportering av denne skalaen, som det er med alle skalaer som rapporterer subjektive opplevelser. Årsaken(e) til dette kan være mange; språkproblemer, kognitiv svikt, ønske om å fremstå mindre syk enn det man er eller misforståelser er alle eksempler på hvorfor en pasient rapporterer en annen verdi enn det som er reelt. Dette er noe som er forventet og må tas hensyn til når resultatene tolkes (Borg, 1998).

Allikevel vil jeg på bakgrunn av verdiene for dette kriteriet kunne si at «Glittreprotokollene» bidrar til å fremme høye Borg-verdier hos en stor andel av pasientene med kols, og at de dermed bidrar til å få en maksimal test ut av pasientene, til tross for lave objektive målinger på andre kriterier.

5.2.2 Tidsbruk

Til tross for at 91 % av pasientene innfridde ≥ 1 av endekriteriene, var det kun 37% som innfridde sine kriterier innenfor den anbefalte tiden på 8-12 min (Radtke et al, 2019). Derimot var gjennomsnittstiden for alle som innfridde sine kriterier, totalt og fordelt på protokollgruppene, på 9-10 min, noe som er helt i tråd med anbefalingene. Unntaket var for gruppe T20, hvor gjennomsnittstiden var 07:56, men dette er en tid som allikevel er meget nær anbefalingene.

Mellom protokollgruppene var fordeling av pasientene som hadde innfridd ≥ 1 av endekriteriene innenfor 8-12 min på 40-50%, utenom i gruppe T60 hvor innfrielsesandelen lå på kun 25%. Bakgrunnen for den lave innfrielsesandelen i T60 skyldes trolig at denne gruppen har en høyere andel (35%) pasienter som innfridde sine kriterier på tider > 12 min, enn i de andre gruppene. Dette indikerer at gruppens lave innfrielsesandel ved 8-12 min trolig skyldes at de gjennomførte en protokoll med for lav starthastighet og belastningsøkning til at de klarte å oppnå sine maksimale verdier i løpet av den anbefalte tiden. Protokollens utforming er sannsynlig ikke grunnen til dette, men heller at andre faktorer (eks.pasienten har lite kjennskap til bevegelse på tredemølle, underprestert på gangtest, pasient har snakket ned forventningene til sin fysiske form o.l.) har medført at testpersonell har vurdert protokollen T60 som passende

ut ifra deres forventning til pasientens fysiologiske evne, og at det i ettertid har vist seg å være en underestimering av pasientens faktiske evne.

Allikevel utgjør ikke den lave innfrielsesprosenten i gruppe T60 en stor nok andel til å forklare den totale lave innfrielsesprosenten, og man kan stille seg undrende til «Glittreprotokollenes» egnethet i forhold til å få pasienters maksimale verdier innenfor 8-12 min.

Derimot vil det for denne oppgaven, grunnet studiedesign, ikke være mulig å trekke konklusjoner vedrørende dette da det er for mange ukontrollerte faktorer som kan påvirke innfrielsesandelen. Blant annet vil testpersonnellets bestemmelse av protokoll medføre at en andel har fullført enten en for lett eller for hard protokoll, slik at kriteriene innfris utenfor anbefalt tid, noe som vil være vanlig i en klinisk praksis. I forhold til protokoll T4.8 ser man at 30% innfridde sine kriterier på tider > 12 min, som indikerer at disse protokollene trolig er for lette for de mer friske pasientene, som man ofte kan finne blant pasienter med lette symptomer og kolsgrad I. I forhold til pasienter som har gjennomført test under 6 min skyldes trolig den korte varigheten ikke bare en for hard protokoll, men også andre elementer som ustøhet på tredemølle, redsel, panikk for å puste i maske/munnstykke o.l. Det er med andre ord store individuelle variasjoner som kan ha påvirket pasientenes tidsbruk i forhold til å innfri sine kriterier, som jeg i denne oppgaven ikke kan dokumentere og fortolke grunnet manglende kontroll av ukjente faktorer. Allikevel ser man at både den totale og gruppenes gjennomsnittstid er i henhold til den anbefalte tiden på 8-12 min, som indikerer at «Glittreprotokollene» kan antas å innfri ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) om tid når de vurderes på gruppenivå.

I tillegg kan det også stilles spørsmål om ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) vedrørende tid er passende når prestasjoner til personer med kols skal vurderes. Bakgrunnen for tidsestimatet er godt studert og har vist seg å være optimalt både i forhold til å unngå belastningsøkninger som medfører prematur fatigue og for å oppnå høyest mulig oksygenopptak (Radtke et al, 2019; ATS/ACCP, 2003; Roca et al, 1997).

Derimot er de fleste studiene basert på friske mennesker, noe som kan gi problemer når disse resultatene skal overføres og brukes i forhold til sykdomsgrupper (Benzo, Paramesh, Tael, Slivka & Scieurba, 2007). Blant annet fant en studie av Benzo et al. (2007) at den mest optimale «stressfase-varigheten» for å oppnå høyest mulig VO_{2peak} hos personer med kols, var 5-9 min. Derimot har man sett at tester under 6 min har vist seg å ikke ha et lineært arbeid- VO_2 forhold, noe som vanskeliggjør vurdering av de fysiologiske responsene noe som taler imot å forkorte tidsvarigheten til stressfasen (Radtke et al, 2019).

Allikevel viser resultater fra denne studien at å endre tidsintervallet fra 8-12 min, til 6-12 min, medførte en økning av innfrielsesandelen for det totale antall pasienter til 55%, og at man gruppevis hadde en innfrielsesøkning på 20-35%. Dette samsvarer med funnene til Benzo et al. (2007) om at et tidsestimat fra 6 min er mer optimalt for personer med kols. Funnet passer også med det faktum at personer med kols har redusert muskulær utholdenhet og får tidligere inntreffelse av ventilatorisk begrensning, enn friske, som da vil medføre kortere arbeidstid (Lopes et al, 2018; O'Donnell et al, 2017). I tillegg er mange personer med kols av en slik alder at man vil se et brattere arbeid-dyspné forhold, som også vil medføre tidligere inntreffelse av uutholdelig dyspné, enn hos friske, og dermed tidligere aktivitetsavbrytelse (Mahler & O'Donnell, 2005). Basert på overnevnte faktorer kan man derfor også anta at tidsestimatet kanskje burde revurderes for denne pasientgruppen.

5.2.3 Protokolloppsett

På bakgrunn av at «Glittreprotokollene» ble utformet i 1992, og at oppgavens intensjon er å undersøke protokollenes egnethet i nåtidens kliniske hverdag, innebærer dette at protokolloppsettet allerede var fastsatt ved studiens start. Det vil derfor ikke være mulig å diskutere grunnlaget for protokolloppsettet i denne oppgaven. En muntlig uttalelse fra Anne Edvardsen (sept. 2020) sier at protokollenes utforming ble basert på erfaring fra tidligere gjennomførte tester på Ullevål sykehus og Glittreklinikken, med utgangspunkt i modifisert Bruce-protokoll og datidens utstyr.

Da jeg i denne oppgaven sammenliknet «Glittreprotokollene» med ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) så jeg at samtlige tester inneholdt en hvile-, stress-, og recoveryfase, noe som er i tråd med anbefalingene. Derimot anbefaler ERS at protokollene i tillegg skal inneholde en unload-fase, noe ingen av testene gjorde da dette ikke inngår i «Glittreprotokollenes» originaloppsett. Bruken av unload-fase på tredemølleprotokoller stiller jeg meg undrende til, spesielt hvis de brukes på sykdomsgrupper med en allerede redusert aktivitetstoleranse, da en slik fase vil være ugunstig med tanke på at gange på tredemølle er en vekt bærende aktivitet som vil medføre relativt stor wattbelastning kontra sykling uten motstand. Til tross for at unload-faser er tiltenkt for å la pasienten bli kjent med ergometer, aktivitetsbevegelsen og oppnå definerings av pasientens basale VO_2 , vil dette virke mot sin hensikt hvis fasen medfører prematur fatigue hos pasienter, og dermed påvirker deres prestasjon under stressfasen (Radtke et al, 2019). Med tanke på at de dårligste pasientene i denne studien hadde en startfart på 1,2 km/t og ERS anbefaler en unload-fase med startfart på minst 1,0 km/t tilsier dette at en unload-fase trolig vil medføre en tidligere fatigue for disse pasientene, og dermed ikke være gunstig å inkludere i disse protokollene. I henhold til de protokollene hvor startfarten er betraktelig høyere, kan det være indikasjon for en slik fase. Derimot vil man miste likhetstrekkene mellom protokollene, ved å bruke unload-fase i kun noen av protokollene, som igjen kan påvirke deres sammenlikningsgrunnlag.

I forhold til hvilefase hadde alle testene en hvilefase på ≥ 2 min, som ansees å være i henhold til ERS-anbefalingenes (Radtke et al, 2019) estimat på oppmot 3 min. Det kan stilles spørsmål om «Glittreprotokollenes» hvilefase er for kort, men det antas ikke i denne sammenheng da anbefalingene indikerer at hvilefasen skal være av en slik varighet at pasienten blir vandt til å puste i maske/munnstykke, at testpersonell skal ha tid til å sjekke at alt utstyr fungerer optimalt og at pasientens hvileverdier skal være nøyaktige og stabile (Radtke et al, 2019). Da jeg i tillegg har sett at enkelte tester har en hvilefase med lengre varighet antas disse prinsippene å bli etterfulgt, og at man i «Glittreprotokollene» heller har gått for et oppsett med minstekrav, enn et krav om makstid.

Når det kommer til stressfasens utforming sier ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) at det skal tas hensyn til ulike aspekter ved pasienten; f.eks. sykdom, ventilatorisk kapasitet, alder, kroppsstørrelse, fysisk form o.l., i tillegg til at belastningsøkningen skal gi en lineær utvikling av utfallsvariabler og føre til maksimal belastning innenfor 8-12 min. (Radtke et al, 2019; ATS/ACCP, 2003). Derimot frarådes en trinnvarighet på ≥ 3 min da dette medfører steady state- verdier som ikke gjør det mulig å tolke de fysiologiske responsene (ATS/ACCP, 2003).

I forhold til «Glittreprotokollenes» stressfaseutforming imøtekommer protokollene anbefalingene om individuell tilpasning ved at protokollene består av ulike starthastigheter som velges ut ifra pasientens tidligere ganglengde på 6-min-gangtest og testpersonellet subjektive vurdering av pasientens mestringssevne, basert på informasjon de får fra pasient om helse- og treningsstatus.

Vedrørende belastningsøkning viser samtlige tester en lineær utvikling av utfallsvariabler, en 91% innfrielsesandel av endekriterier, en gruppebasert stressvarighet på 9-10 min og ingen meldte skader/ulykker. Resultatene gir god indikasjon på at stressfasens belastningsøkning er meget passende for personer med kols, samtidig som de følger hovedprinsippene til ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019). I tillegg er stressfasens trinnvarighet på 2 min av en slik art at de fortsatt gir behandlende lege mulighet til å se på verdier ved en bestemt belastning uten at det går på bekostning av lineæriteten.

Vedrørende recoveryfase inneholdt også samtlige tester denne fasen, som hadde en varighet på ≥ 2 min for respirasjonsmålinger og ≥ 5 min for observasjon av ekg, som er helt i henhold til ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019). Dette bidrar også til å øke testens sikkerhet, da man har bedre kontroll over uforventede hjerterytmeforstyrrelser som kan oppstå etter belastning (Radtke et al, 2019).

5.3 DISKUSJON AV METODE

5.3.1 Studiedesign

I denne oppgaven var det ønskelig å studere hvordan «Glittreprotokollene» ville egne seg til bruk under CPET-testing i den kliniske hverdagen, hvor faktorer som f.eks. omgivelser, testpersonnellets subjektive vurderinger, pasientens motivasjon og sykdomspåvirkning ikke kunne bli kontrollert for. Derfor ble en retrospektiv observasjonsstudie ansett som et passende studiedesign.

Det retrospektive designet medfører at målingene kun var gjort en gang og gir manglende mulighet for randomisering, blinding og kontroll av konfunderende faktorer som kan påvirke resultatet slik at det ikke vil være mulig å trekke direkte konklusjoner rundt årsakssammenhenger, noe som kunne vært mulig i en prospektiv studie (Farup, 2006). Allikevel har jeg med dette designet trolig inkludert en større variasjon av pasienter med kols, da jeg ikke har vært begrenset til pasienter som har meldt seg frivillig, men kunne brukt en pasientoversikt som inkluderer alle gjennomførte tester uavhengig av sykdomsgrad. Til tross for at jeg låste meg til å følge protokolltype og ikke kunne velge pasienter basert på sykdomsgrad vil muligheten for å inkludere en økt variasjon av pasienter være større ved dette studiedesignet, enn ved en prospektiv studie.

I tillegg har jeg med dette designet ikke noen utfordringer med frafall, som ofte forekommer i prospektive studier, og dermed øker studiens representativitet (Farup, 2006). Disse overnevnte faktorene medfører at jeg kan anse den eksterne validiteten som god, fordi det vil være mulig å ha en god generaliserbarhet. I forhold til den interne validiteten vil denne være noe svekket nettopp pga den manglende kontrollen på eventuelle konfunderende faktorer. Derimot er testene utført på kvalitetsikret utstyr som måler de variablene som er nødvendige for å kunne vurdere oppnåelse av maksimal innsats, samtidig som jeg i denne oppgaven også har valgt kriterier, som er i tråd med anbefalinger vedrørende vurdering av maksimal innsats, noe som er med på å bedre validiteten til studien (Drageset og Ellingsen, 2009).

Når det kommer til reproduserbarhet og reliabilitet for de utførte testene antas disse også som gode da det rapporteres at alle testene er utført på utstyr som blir kalibrert etter standarder satt av utstysprodusent, har en feilmargin innenfor de krav som er satt av blant annet ERS, er mulig å få tak i og ofte er å finne på andre klinikker, og har jevnlig sjekk med biologiske kontroller. I tillegg er alle tester utført av erfarent testpersonell, med god kunnskap innenfor CPET-testing. Derimot må det tas høyde for at interne forskjeller hos individet, som kan endres ved hjelp av trening, medisiner og miljø, ikke kan vurderes i denne oppgaven, da målingene kun er gjort på et tidspunkt.

I forhold til variabler i oppgaven som krevde subjektiv tolkning, f.eks definisjon av lineære kurver, IC - og MVV-manøvre har disse gjennomgått følgende stadier av kvalitetssikring. Variablene ble først tolket av lege i klinikk når testene ble gjennomført, og deretter tolket av meg, i samråd med veileder eller kollega, under datainnsamlingen til denne oppgaven. Ved å sammenlikne tolkningsresultatet fra ulike 3 personer, som ble gjort på 2 ulike tidspunkt, vil det være god sikkerhet for at variablenes resultater som er brukt i oppgaven er pålitelige og riktige. Når det kommer til de grenseverdier for de resterende variablene anser jeg disse som presise og med en god definisjon, som gir en god reproduserbarhet og reliabilitet i forhold til tolkning.

5.3.2 Forsøksmetodene

På bakgrunn av at jeg har to ulike metoder i denne oppgaven; 1) Oppgavens datainnsamling og 2) Selve testprosedyren, velger jeg å diskutere disse separat:

Datainnsamling:

Metodevalget for masteroppgavens datainnsamling anses som passende til å besvare oppgavens problemstilling. Derimot vil bruk av retrospektive data kunne sees som en svakhet, nettopp pga den manglende evnen jeg har til å kontrollere for ulike faktorer, noe som igjen vil påvirke muligheten til å trekke kausale slutninger. Med tanke på at det i tillegg er brukt sekundære data, er muligheten til å oppdage feilmålinger redusert, slik at faren for å trekke konklusjoner basert på feil resultater er noe større. Allikevel mener

jeg at det i denne sammenhengen vil være en styrke å bruke slike retrospektive data, nettopp fordi dataene representerer den reelle kliniske hverdagen, noe som gir verdifull informasjon i forhold til å vurdere «Glittreprotokollenes» egnethet i den daglige kliniske praksisen.

Når det kommer til valget om å følge pasientoversikten slavisk bakover i tid, og inkludere pasienter fortløpende etter type gjennomført protokoll, uavhengig av resultater og pasientbeskrivelse, kan dette sees som en styrke da jeg ved å ikke kunne kontrollere for hvilke pasienttyper som havnet i de ulike gruppene, faktisk har oppnådd en bredere variasjon i utvalget og en form for randomisering.

Derimot kan det stilles spørsmål ved valget om å ha 20 pasienter i hver gruppe, da det lave antallet vil gi en svakere intern validitet og redusere generaliserbarheten i noe grad. Allikevel var dette et bevisst valg, da jeg sammen med veileder, anså 80 pasienter som et gjennomførbart antall for en masteroppgave. Man kan også diskutere om det var hensiktsmessig å lete etter likt antall for hver protokoll, da dette medførte at flere tester som passet i en protokollgruppe ble ekskludert fordi ønsket antall allerede var oppnådd. For å inkludere et større antall pasienter, kunne det tenkes at det hadde vært bedre å inkludere alle pasienter i de ulike gruppene til jeg hadde oppnådd et ønsket minsteantall på 20 stk i hver gruppe. Derimot var dette også et bevisst valg da jeg ønsket å sammenlikne protokollene ut ifra likt antall pasienter i hver gruppe, for å ikke risikere at resultater ble påvirket av at en gruppe hadde betraktelig flere pasienter enn andre grupper.

En annen styrke ved den systematiske gjennomgangen var også at jeg gjentatte ganger gikk igjennom alle pasientjournalene for å huke av et og et inklusjonskriterium. På den måten var jeg helt sikker på at alle pasientene møtte inklusjonskriteriene og at de ble inkludert i riktig tidsrekkefølge. Oppgaven hadde heller ingen problemer med frafall av pasienter pga den retrospektive måten samlet inn dataene på. Derimot burde jeg muligens ha hatt et inklusjonskriterium om at arterielle blodgassmålinger må være gjennomført, for å få noen av resultatene til å være mer nøyaktige. Allikevel gjennomføres det flere tester uten måling av arteriell blodgass, noe som gjør at inklusjonskriteriet kunne ha bydd på utfordringer i forhold til å samle inn nok pasienter til studien.

I forhold til dataregistrering ble alle dataene dobbeltsjekkert av undertegnede for å se etter «punsjefeil». Allikevel burde det også vært gjennomført en ekstra kontroll av veileder/kollega for å sikre riktigheten av dataregistreringen på en enda bedre måte.

Til slutt anser jeg også at oppgavens detaljerte beskrivelse av metode, definisjoner, valg av kriterier og grenseverdier som en styrke, hvor jeg med dette beskriver tankegangen bak valgene som er tatt. I tillegg er valg som har viker fra det opprinnelige oppsettet også blitt forklart og beskrevet, noe som øker oppgavens integritet. Oppgavens beskrivelse er også av slik art at den muliggjør reproduksjon av forsøket for fremtidige studier, noe som er en klar fordel.

Testprosedyre:

CPET er å regne som gullstandarden innenfor kardiopulmonale belastningsundersøkelser, og det er en klar styrke for prosedyren at alle testene har blitt gjennomført med denne testmetoden. At testene i tillegg har blitt gjennomført på samme sykehus, på et begrenset antall rom og med samme type utstyr med likt referansemateriell, medfører en større sikkerhet på at faktorer som romtemperatur, fuktighet, trykk, høyde over havet, kalibrerings- og vedlikeholdsprosedyrer, samt programvarealgoritmer for utregning av forventede fysiologiske parametere er mest mulig likt. Allikevel må en forventet variasjon mellom utstyr tas hensyn til, da dette kan påvirke resultatene i noe grad. I forhold til kalibrerings- og vedlikeholdsprosedyrer blir det på LHL-sykehuset gjort etter standarder satt av utstyrsleverandør, noe som igjen bedrer sikkerheten til resultatene.

Prosedyren har videre en styrke ved at den følger de fleste ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019), når det kommer til forberedelser før testgjennomføring. Ved å ta liggende ekg og blodtrykk, samt gjennomføre fysiske målinger av spirometri og MVV, i forkant av test, ivaretas sikkerheten til pasienten, samtidig som sluttresultater kan baseres på reelle hvilemålinger, og ikke beregninger som ofte er mer unøyaktige. Videre blir de fleste fysiologiske parametere (VO_2 , RER, HR, VE, IC, (Laktat, SaO_2/SpO_2)) målt objektivt under test, enten via direkte gassutveksling, fullverdig ekg-avledningssystem eller arteriell blodgass, noe som bedrer kvaliteten og nøyaktigheten på resultatene.

Derimot blir ikke arteriell blodgass gjennomført på alle pasienter, noe som medfører manglende laktatmåling og måling av SpO₂ via fingerprobe isteden, noe som kan bidra til en falsk saturasjonsmåling hvis pasient har kalde fingre eller holder seg hardt i tredemøllens barer. Samtidig må det også tas hensyn til at gange på tredemølle vil gi mer ustabile blodtryksmålinger, enn på sykkel. Allikevel anses tredemøllebruk som en fordel, da gange er en aktivitet alle pasienter er kjent med fra det daglige liv.

I forhold til protokollvalg baseres dette både på pasientens ganglengde fra en 6-min-gangtest, gjennomført på sykehuset noen dager før CPET, og på den subjektive informasjonen testpersonell/observerende lege får fra pasient i forhold til fysisk form, kjennskap til mølle, helsetilstand/-utfordringer o.l. Ved å kombinere den objektive målingen av ganglengde, og informasjonen de får fra pasienten, har testpersonellet bedre utgangspunkt til å velge en passende protokoll i forhold til pasientens forutsetninger. Det at man i tillegg har flere protokoller å velge mellom styrker også muligheten for å ivareta pasientens sikkerhet og få best mulig tilpasset testforløp for en maksimal test ut ifra pasientens forventede prestasjonsevne.

Derimot gjennomføres testene av flere ulike leger og testledere, noe som kan påvirke den subjektive vurderingen av protokollvalg, og gi variasjon i hvor mye pasienten motiveres og presses under test, som igjen kan påvirke sluttresultater. Pasienter er også testet på ulike årstider og til ulike tidspunkt på dagen, noe som er vanlig i en klinisk praksis. Allikevel vil dette kunne påvirke deltakernes evne til å prestere, da mange pasienter med kols ofte har tyngre pust om morgenen/formiddagen, enn på ettermiddagen, samt reagerer ulikt i forhold til vær og temperatur utendørs.

5.3.3 Utvalg og representativitet

Kols er en sykdom som utvikler seg gradvis over tid, og det tar gjerne 30-40 år før de første symptomene opptrer (Norges astma- og allergiforbund, u.å). GOLD (2020) henviser til en meta-analyse av Halbert et al, (2006), hvor studier fra 28 land er inkludert, som viser at prevalensen for utviklingen av kols, hos røykere og ex-røykere,

er kraftig forhøyet hos personer ≥ 40 år. På bakgrunn av dette anser jeg oppgavens valg av aldersspenn på 40-89 år, som representativt for den generelle befolkningen med kols.

Oppgaven har en jevn fordeling av kvinner og menn, både totalt og i hver protokollgruppe, som også gjør den representativ for begge kjønn. I forhold til etnisitet har oppgaven inkludert flere ulike etnisiteter, men ikke registrert antall eller fordeling, og kan derfor kun generalisere resultatene til å gjelde den norske befolkning.

Alle pasienter med en kolsdiagnose, som møtte inklusjonskriteriene, er inkludert i studien uavhengig av medisinbruk, komorbide sykdommer, bruk av oksygentilførsel o.l. Jeg har med dette oppnådd et utvalg med stor variasjon, som det også vil være å finne i den daglige kliniske praksisen. Samtlige kolsgrader (I-IV) er også representert, men med tanke på at kun 1 pasient er registrert med kolsgrad I, kan ikke resultatene generaliseres til å gjelde for denne gruppen. I forhold til kolskategorier var det for stor andel manglende data til at generaliserbarheten for denne variabelen kan vurderes.

I tillegg hadde pasientene, basert på testresultater, en god variasjon i aerob kapasitet, noe som reflekterer virkeligheten. Basert på de overnevnte faktorer kan vi si at oppgavens utvalg er representativt i forhold til den norske populasjonen, i alderen 40-89 år, med kolsgrad II-IV.

5.3.4 Skader/uhell

I denne studien ble det ikke registrert noen skader/uhell under de 80 undersøkte testene. Dette er i samsvar med tidligere observasjoner om at CPET er en sikker test (Radtke et al, 2019). Allikevel ble 4 % av testene stoppet av lege grunnet arytmi/ST-depresjon, noe som indikerer viktigheten av å ha lege til stede under test, for å ivareta pasientens sikkerhet.

Det at alle pasientene i tillegg ble vurdert av lege før test, i forhold til sykdom og kontraindikasjoner/risiko for aktivitet, øker også pasientsikkerheten, da man har sett at registrerte komplikasjoner under CPET-testing ofte er relatert til underliggende sykdommer (ATS/ACCP, 2003).

5.3.5 Valg av ergometer

På bakgrunn av at «Glittreprotokollene» er utarbeidet for tredemølletesting, og at oppgavens datamateriell baseres på retrospektive tester, var valg og bruk av ergometer allerede gjennomført ved datainnsamling. Det er derfor ikke mulig å diskutere grunnlaget for valg av ergometer i forhold til denne oppgaven.

Allikevel stiller jeg meg positiv til valg av tredemølle som ergometer, i denne sammenhengen. Bakgrunnen for dette er blant annet ERS-anbefalingenes (Radtke et al, 2019) etterlysning av flere studier på tredemølleprotokoller, da man i Europa har en større tradisjon for bruk av sykkel, enn i Norge, og at anbefalingene, hvor 84% av de inkluderte studiene er gjort på ergometersykkel, bærer preg av stor innflytelse fra disse studiene.

I tillegg er gange et viktig element i det daglige liv og relativt mye brukt som aktivitet i rehabiliteringstrening av lungepasienter (Bolton et al, 2013). Det er derfor viktig å fremme kunnskap rundt de fysiologiske responsene personer med kols får under gange, spesielt med tanke på at gange er en vektbærende aktivitet, som stimulerer større bruk av muskelmasse og derfor stiller større krav til det ventilatoriske og kardiologiske systemet, som igjen til kunne medføre at sykdomsbegrensninger kommer tydeligere frem (Palange et al, 2000).

Valg av tredemølle som ergometer vil også bidra til at man på nasjonalt nivå vil ha et bedre sammenlikningsgrunnlag mellom resultatene fra «Glittreprotokollene» og resultater fra andre protokoller, på samme sykdomsgruppe, da man i Norge har større tradisjon for bruk av tredemølle under CPET-testing. Dette vil ikke vært mulig hvis testene hadde blitt gjort på sykkel, da resultater ikke er overførbare fordi de ulike ergometrene fremprovoserer ulike fysiologiske adaptasjoner (Hill et al, 2012).

5.4 STUDIENS POSITIVE OG NEGATIVE SIDER

Hovedstyrken til denne oppgaven var at dens studiedesign medførte en økt mulighet for inkludering av et mer variert utvalg innenfor samme sykdomsgruppe, enn det som vanligvis er mulig i en prospektiv studie, da erfaring tilsier at det i hovedsak er de friskere og mest motiverte personene som melder sin interesse for deltakelse i forskningsprosjekt, noe som kan påvirke generaliseringsmuligheten. I tillegg vil jeg, ved å hente data fra tidligere tester, kunne fremvise resultater som baseres på den daglige kliniske hverdagen, hvor faktorer ikke er kontrollert på samme måte som i et prospektivt forskningsprosjekt. Dette gir oppgavens resultater en mer direkte og større overføringsverdi til daglig praksis, og gjør det mulig å vurdere egnetheten til «Glittreprotokollenes» på en mer praktisk relevant måte. Samtidig vil jeg ved å fremvise resultater fra den kliniske hverdagen bidra til at fremtidig forskning lettere kan lete frem sentrale faktorer som må tas hensyn til ved prospektive studier.

En annen av oppgavens styrke er at alle CPET-testene ble gjort på samme type kvalitetssikret utstyr, av kvalifisert personell og at det så langt det var mulig ble gjort fysiske målinger av blant annet spirometri, IC og MVV, istedenfor kun utregninger av forventede verdier.

I tillegg har datainnsamlingen krevd minimalt med økonomiske ressurser, samtidig som den gir mulighet til å undersøke en rekke flere variabler, enn det som kanskje hadde vært mulig i andre studier.

Når det gjelder oppgavens svakheter vil studiedesignets manglende mulighet til å kontrollere utenforliggende faktorer (eks rommiljø, medisinbruk, treningsstatus og tredemøllekjennskap) bidra til at kausale sammenhenger ikke kan trekkes og at jeg i hovedsak kun kan komme med mulige forklaringer på oppgavens resultater. Testene har i tillegg blitt gjort av flere testledere, som trolig vil medføre ulike forklaringer, grad av motivasjon og subjektiv vurdering av protokollvalg, som vil påvirke resultatene. Allikevel er bruk av ulike testledere normalt i en klinisk hverdag, som igjen gjør resultatene mer representative.

Oppgaven har også et lite utvalg, noe som kan påvirke generaliseringsmuligheten og øke faren for type II-feil. Derimot ser man i denne oppgaven at H_0 -hypotesen har blitt forkastet, noe som tyder på at risikoen for type II-feil i denne oppgaven ikke er aktuell. I tillegg kan utvalgets variasjon motvirke noe for det lave antallet, i forhold til generaliseringen.

Til slutt kan det diskuteres om oppgavens endringer vedrørende endekriteriene for maksimal innsats, kan ha ført til snillere krav for innfrielse av kriterier og medført at «Glittreprotokollenes» egnethet for CPET fremstår bedre enn de er, og at det hadde vært bedre å bruke kriterier som er identiske med anbefalingene fra ERS (Radtke et al, 2019). Dette anses som lite trolig da bruk av identiske anbefalinger fra ERS (Radtke et al, 2019) i forhold til pasientgruppen som ble undersøkt og ergometertypen som ble brukt i denne sammenhengen, nok vil medføre enda mindre representative resultater i forhold til «Glittreprotokollenes» egnethet nettopp fordi ERS-anbefalingene (Radtke et al, 2019) baserer seg på studier av flere ulike lungesykdommer og i stor grad studier (84%) som har brukt ergometersykkel som ergometer.

6.0 PRAKTISKE IMPLIKASJONER

Ønske med denne oppgaven var å gi verdifull kunnskap om etterspurte tredemølleprotokoller, som kan overføres direkte til bruk i en klinisk hverdag. Ved å rette fokus mot egnetheten til «Glittreprotokollene», som har manglet empirisk dokumentasjon, og en sykdomsgruppe som det trengs mer kunnskap om i forhold til deres evne om å oppnå kriterier for maksimal innsats, har jeg tatt et steg mot å imøtekomme etterspørselen etter ny kunnskap på disse områdene. Oppgavens resultater vil kunne brukes som en base for å åpne for nye veier å tenke og/eller videreutvikle tredemølleprotokoller på, eller for å bedre forståelsen av hvilke grenseverdier/kriterier for maksimal innsats som vil passe denne aktuelle sykdomsgruppen. Vedrørende bruksområde vil oppgaven ha størst og best nytte i forhold til arbeid med arbeidsbelastningstester i en klinisk hverdag, som på sykehus og andre klinikker, både på gruppe- og individnivå.

Videre forskning burde fokusere på å teste ut «Glittreprotokollene» på samme pasientgruppe, men i et prospektivt format, hvor man kan kontrollere for ulike faktorer. Det kan i tillegg anbefales å gjøre både retrospektive og prospektive undersøkelser, av samme art, på andre pasientgrupper og på andre klinikker. På den måten vil man kunne sammenlikne resultater og på en enda bedre måte vurdere «Glittreprotokollenes» kvalitet og egnethet for CPET-testing.

7.0 KONKLUSJON

Basert på masteroppgavens kriterier og resultater anses «Glittreprotokollene» som sikre protokoller, som inkluderer ERS-anbefalingenes (Radtke et al, 2019) delfaser (hvile-stress-recovery) og medfører lineær utvikling av utfallsvariabler. Protokollenes utforming kan også anses til å være av slik art at de får pasienter med kols til å oppnå kriterier for maksimal innsats, innenfor den anbefalte stressfasetiden på 8-12 min, når de testes på tredemølle.

På bakgrunn av dette kan jeg si at «Glittreprotokollene» er egnet til bruk for CPET-testing på tredemølle av pasienter med kols, i alderen 40-89 år. Jeg vil likevel anbefale mer forskning for å understøtte oppgavens funn.

REFERANSELISTE

- American Thoracic Society & American College of Chest Physicians. (2003).
ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of
Respiratory and Critical Care Medicine*, 167 (2): 211-277 DOI:
<https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
- Ascha, M., Bhattacharyya, A., Ramos, J.A. & Tonelli, A.R. (2018). Pulse Oximetry and
Arterial Oxygen Saturation during Cardiopulmonary Exercise Testing. *Medicine &
Science in Sport & Exercise*, 50 (10): 1992-1997.
DOI: [10.1249/MSS.0000000000001658](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001658)
- Balke, B. & Ware, R.W. (1959). An experimental study of physical fitness of Air force
personell. *United states Armed Forces medical journal*, 10 (6): 675-688
- Benzo, R.P., Paramesh, S., Tael, S.A., Slivka, W.A. & Scirba, F.C. (2007). Optimal
Protocol Selection for Cardiopulmonary Exercise Testing in Severe COPD. *CHEST*,
135 (5): 1500-1505. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.07-0732>
- Blomkvist, A. (2015). Lungene del 1-ventilasjon og gassutveksling. *Frisk og
funksjonell*. Hentet ut 24.april 2020 fra: <https://www.friskogfunksjonell.no/lunge-1/>
- Boileau-Desprésaux, N. (u.å.). *Siterte sitater*. Hentet ut 10. oktober 2020 fra:
<https://www.ordtak.no/index.php?fn=Nicolas&en=Boileau>
- Bolton, C.E., Bevan-Smith, E.F., Blakey, J.D., Crowe, P., Elkin, S.L., Garrod,
R.....Rehabilitation Guideline Development Group. (2013). British Thoracic
Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*, 68: ii1-ii30.
DOI: [10.1136/thoraxjnl-2013-203808](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203808)
- Bonini, M. & Fiorenzano, G. (2017). Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases:
the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *European Respiratory review*,
26 (143), DOI: 10.1183/16000617.0099-2016

Boone, J. & Bourgois, J. (2012). The Oxygen Uptake Response to Incremental Ramp Exercise. *Sports Medicine*, 42: 511-526. DOI: <https://doi.org/10.2165/11599690-000000000-00000>

Borg, G. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sport and exercise*, 14 (5): 377-381

Borg, G. (1998). *Borg's perceived exertion and pain scales*. USA: Human Kinetics

Borghi-Silva, A., Thommazo, L.D., Pantoni, C.B.F., Mendes, R.G., Salvini, T.D.F. & Costa D. (2009). Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology*, 14: 537–544. Doi: [10.1111/j.1440-1843.2009.01515.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01515.x)

Broaddus, V.C., Mason, R.J., Ernst, J.D., Talmadge, E.K., Jr., Lazarus, S.C., Murray, J.F.....Gotway, M.B. (2016). *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine* (6th ed). USA: Elsevier Saunders

Bruce, R.A. (1971). Exercise testing of patients with coronary heart disease. *Annals of clinical research*, 3(6): 323-332

Brown, S. E., Wiener, S., Brown, R.A., Marcarelli, P.A. & Light, R.W. (1985) Exercise performance following a carbohydrate load in chronic airflow limitation. *Journal of Applied Physiology*, 58 (4):1340-1346. DOI: [10.1152/jappl.1985.58.4.1340](https://doi.org/10.1152/jappl.1985.58.4.1340)

Brown, J.D., Mahon, A.D. & Plank, D.M. (2002). Attainment of maximal exercise criteria in boys and men. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 42 (2): 135–140.

Cade, W.T., Bohnert, K.L., Reeds, D.N., Peterson, L.R., Bittel, A.J., Bashir, A....
Taylor, C.L. (2018). Peak oxygen uptake (VO_{2peak}) across childhood, adolescence and young adulthood in Barth syndrome: Data from cross-sectional and longitudinal studies. *PLoS ONE*, 13 (5): e0197776. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197776>

Camillo, C.A., Pitta, F., Possani, H.V., Barbosa, M.V.R., Marques, D.S.O., Cavalheri, V., Probst, V.S. & Brunetto, A.F. (2008). Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung*, 186: 393-401. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9105-7>

Carefusion. (2016). Instruction on use; Vyntus BODY, Vyntus SPIRO, Vyntus PNEUMO, Vyntus IOS, VYntus APS, Vyntus CPX, Vyntus ECG. Version 01.00 for Sentriesuite program ≥ 2.19. (*Brukermanual*).

Carter, R., Peavler, M., Zinkgraf, S., Williams, J. & Fields, S. (1987). Predicting maximal exercise ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 92 (2): 253-259. DOI: [10.1378/chest.92.2.253](https://doi.org/10.1378/chest.92.2.253)

Casaburi, R. (2006). Impacting patient-centred outcomes in COPD: deconditioning. *European Respiratory Review*, 15: 42-46. DOI: [10.1183/09059180.00009904](https://doi.org/10.1183/09059180.00009904)

Church, T.S., Gill, T.M., Newman, A.B., Blair, S.N., Earnest C.P. & Pahor, M.(2008). Maximal Fitness Testing in Sedentary Elderly at Substantial Risk of Disability: LIFE-P Study Experience. *Journal of aging and physical activity*, 16 (4): 408-415

Cooper, C.B. & Storer, T.W. (2001). *Exercise testing and interpretation. A practical approach*. USA:Cambridge University Press

Datta, D., Normandin, E. & ZuWallack, R. (2015). Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Annals of Thoracic Medicine*, 10 (2): 77-86. DOI: [10.4103/1817-1737.151438](https://doi.org/10.4103/1817-1737.151438)

Dev, S.P., Hillmer, M.D. & Ferri M. (2011). Arterial Puncture for Blood Gas Analysis. *The new England Journal of Medicine*, 364, e:7. DOI: [10.1056/NEJMvcm0803851](https://doi.org/10.1056/NEJMvcm0803851)

Diaz, O., Villafranca, C., Ghezzi, H., Borzone, G., Leiva, A., Milic-Emil, J. & Lisboa, C. (2000). Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *European Respiratory Journal*, 16: 269-275. DOI: [10.1034/j.1399-3003.2000.16b14.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16b14.x)

Doherty, M., Nobbs, L. & Noakes, T.D. (2003). Low frequency of the “plateau phenomenon” during maximal exercise in elite British athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 89: 619–623. DOI: [10.1007/s00421-003-0845-z](https://doi.org/10.1007/s00421-003-0845-z)

Drageset, S. & Ellingsen, S. (2009). Forståelse av kvantitativ helseforskning – en introduksjon og oversikt. *Nordisk Tidsskrift for Helseforskning*, 5 (2), 100-113

Duke, J. (2011). *Anesthesia Secrets* (4th ed). USA: Mosby Elsevier

Edvardsen, E., Hem E. & Anderssen, S.A. (2014). End Criteria for Reaching Maximal Oxygen Uptake Must Be Strict and Adjusted to Sex and Age: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 9 (1): e85276. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085276>

Edvardsen, E., Hansen, B.H., Holme, I.M., Dyrstad, S.M & Anderssen S.A. (2013). Reference values for cardiorespiratory response and fitness on the treadmill in a 20- to 85-year-old population. *Chest*, 144(1): 241-248. DOI: [10.1378/chest.12-1458](https://doi.org/10.1378/chest.12-1458).

Farup, P.G. (2006). Hvordan gjøre opp et klinisk materiale? Epidemiologiske metoder i pasientnær forskning. *Norsk Epidemiologi*; 16 (2): 73-76.

Frisk, B., Hardle, J.A., Espehaug, B., Strand, L.I., Moe-Nilssen, R., Eagan M.L.T....Thorsen, E. (2015). Peak oxygen uptake and breathing pattern in COPD patients – a four-year longitudinal study. *BMC Pulmonary Medicine*, 15 (93). DOI: [10.1186/s12890-015-0095-y](https://doi.org/10.1186/s12890-015-0095-y)

Frøyd, C., Madsen, Ø., Sæterdal, R., Tønnessen, E., Wisnes, A.R. & Aasen S.B.(red). (2005). *UTHOLDENHET – trening som gir resultater*. Oslo: Akilles forlag

Gabrielsen, A.M. (2018). Er vektreduksjon bra for lungefunksjon? *I: Lungemedisin*. Hentet ut 21.mars 2020 fra: <https://indremedisineren.no/2018/07/er-vektreduksjon-bra-for-lungefunksjonen/>

Giæver, P. (2011). *Lungesykdommer* (2.utg). Oslo: Universitetsforlaget

Gjerset, A., Haugen, K. & Holmstad P. (2006). *Treningslære* (3.utg). Oslo: Gyldendal Undervisning

Gladden, L.B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The journal of physiology*, 558(1): 5-30. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058701>

Graham, B.L., Steenbruggen, I., Miller, M.R., Barjaktarevic, I.Z., Cooper, B.G., Hall, G.L..... Thompson B.R. (2019). Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200 (8): 70-88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.

Greger, R. & Windhorst, U. (1996). *Comprehensive Human Physiology. From Cellular Mechanisms to Integration*. Berlin: Springer.

Gulsvik, A. & Bakke, P.S. (2004). *Lungesykdommer. En basal innføring*, (2.opplag). Bergen: Fagbokforlaget.

Gulsvik, A. & Stavem, K.(Red.). (2012). *Norsk lungehelse. Jubileumsbok for Norsk forening for lungemedisin ved 75-årsjubileet*. Oslo: Norsk forening for lungemedisin.

GOLD (2020). *Global strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Hentet ut 24.september 2020 fra: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf

Gosselink, R., Troosters, T. & Decramer, M.(1996). Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 153 (3): 976–980. DOI: 10.1164/ajrccm.153.3.8630582.

Halbert, R.J., Natoli, J.L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A.S. & Mannino, D.M. (2006). Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*; 28 (3): 523-32. DOI: [10.1183/09031936.06.00124605](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00124605)

Harris, B., Char, D., Feinstein, J., Verma, A., Shiboski, S. & Ramamoorthy, C. (2016). Accuracy of Pulse Oximeters Intended for Hypoxemic Pediatric Patients. *Pediatric Critical Care Medicine*, 17(4): 315–320, DOI: 10.1097/PCC.0000000000000660

Hebestreit, H., Arets, H. G. M., Aurora, P., Boas, S., Cerny F., Hulzebos, E. H. J.....
Urquhart D.S. (2015). Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration*, 90: 332-351. DOI: <https://doi.org/10.1159/000439057>

Hill, K., Dolmage, T.E., Woon, L., Coutts, D., Goldstein, R. & Brooks, D. (2012). Comparing peak and submaximal cardiorespiratory responses during field walking tests with incremental cycle ergometry in COPD. *Respirology*, 17 (2): 278-284. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02089.x>

Hollidge-Horvat, M.G., Parolin, M.L., Wong, D., Jones, N.L. & Heigenhauser, G.J.F (1999). Effect of induced metabolic acidosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. *American journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 277 (4), 647-658. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.277.4.E647>

Howley, E.T., Bassett, D.R. Jr., & Welch, H.G. (1995). Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 27 (9), 1292-1301.

Hsia, D., Casaburi, R., Pradhan, A., Torres, E. & Porszasz, J. (2009). Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *European Respiratory Journal*, 34: 605-615. DOI: 10.1183/09031936.00069408

Hyatt, R.E. (1983). Expiratory flow limitation. *Journal of Applied Physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 55: 1–7. DOI: 10.1152/jappl.1983.55.1.1.

Issekutz B. Jr., Birkhead, N.C. & Rodahl, K. (1962) The use of respiratory quotients in assessment of aerobic work capacity. *Journal of Applied Physiology*, 17: 47–50. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1962.17.1.47>

Jonnsson, B., White, T., Westling, H. & Wollmer, P. (2014). *Klinisk fysiologi: - en basisbog*. Stockholm: LIBER AB

Kaminsky, L. & Whaley, M. (1998). Evaluation of a new standardized ramp protocol: the BSU/Bruce ramp protocol. *Journal of Cardiacpulmonary Rehabilitation and Prevention*, 18 (6): 438-444. DOI: [10.1097/00008483-199811000-00006](https://doi.org/10.1097/00008483-199811000-00006)

Kutsuzawa, T., Shioya, S., Kurita, D., Haida, M., Ohta, Y. & Yamabayashi, H. (1992). P-NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. *The American Review of Respiratory Disease*. 146 (4):1019-1024. DOI: [10.1164/ajrccm/146.4.1019](https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.4.1019)

Loe, H., Steinshamn, S. & Wisløff, U. (2014). Cardio-Respiratory Reference Data in 4631 Healthy Men and Women 20-90 Years: The HUNT 3 Fitness Study. *PLoS ONE*, 9(11): e113884. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113884>

Lopes, A.J., Vigário, P.S., Hora, A.L., Deus, C.A.L., Soares M.S., Guimaraes, F.S. & Ferreira A.S. (2018). Ventilation Distribution, Pulmonary Diffusion and Peripheral Muscle Endurance as Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiological research*, 67: 863-874. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933867>

LoRusso, T.J., Belman, M.J., Elashoff, J.D. & Koerner, S.K. (1993). Prediction of maximal exercise capacity in obstructive and restrictive pulmonary disease. *CHEST*, 104 (6): 1748–1754. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.104.6.1748>

Mahler, D.A. (1992). The Measurement of Dyspnea during Exercise in Patients with Lung Disease. *CHEST*, 101 (5): 242-247. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.101.5_Supplement.242S

Mahler, D.A. (2005). Mechanisms and Measurement of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3 (3): 234-238

Mahler, D.A. & O'Donnell, D.E. (2005). *DYSPNEA. Mechanisms, Measurement, and Management (2nd ed)*. USA: Taylor & Francis

Mahler, D.A., Gifford, A.H., Waterman, L.A., Ward, J., Machala, S & Baird, J.C. (2011). Mechanism of greater oxygen desaturation during walking compared with cycling in patients with COPD. *CHEST*, 140(2): 351-358. DOI: 10.1378/chest.10-2415

Mainwood G. W. & Renaud J. M. (1985). The effect of acid-base balance on fatigue of skeletal muscle. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 63(5): 403-416. DOI: [10.1139/y85-072](https://doi.org/10.1139/y85-072)

Maltais, F., Jobin, J., Sullivan, M.J., Bernard, S., Whittom, F., Killian, K.J.,.....Leblanc, P. (1998). Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *Journal of applied physiology*. 84(5): 1573-1580. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.5.1573>

Maltais, F., Decramer, M., Casabrian, R., Barreiro, E., Burelle, Y., Debigaré, R.,..... Wagner, P.D. (2014). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189 (9): 15-62

Man, W.D.C., Soliman, M.G.G., Gearing, J., Radford, R.G., Rafferty, G.F., Gray, B.J.... Moxham, J. (2003). Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168: 562–567. DOI: [10.1164/rccm.200302-1620C](https://doi.org/10.1164/rccm.200302-1620C)

McArdle, W.D., Katch, V. L. & Katch, F. I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance* (7th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A.....Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26: 319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805

Myers, J. & Bellin, D. (2000). Ramp Exercise Protocols for clinical and Cardiopulmonary Exercise Testing. *Sport Medicine*, 30, 23-29. DOI: <https://doi.org/10.2165/00007256-200030010-00003>

Myers, J., Buchanan, N., Walsh, D., Kraemer, M., McAuley, P., Hamilton-Wessler, M. & Forellicher, V.F. (1991). Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *Journal of the American College of Cardiology*, 17 (6): 1334-1342. DOI: [10.1016/s0735-1097\(10\)80144-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80144-5)

Nagle, F.J., Balke, B. & Naughton, J.P. (1965). Gradiational step tests for assessing work capacity. *Journal of applied physiology*, 20 (4): 745-748. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1965.20.4.745>

Naughton, J.P. & Haiden, R. (1973). *Exercise testing and exercise training in coronary heart disease*. USA: Academic press

Nes, B.M., Janszky, I., Wisløff, U., Støylen, A. & Karlsen, T. (2012). Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT Fitness Study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in sports*, 23 (6): 697-704. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01445.x>

Norges astma- og allergiforbund(u.å). *Fakta om kols*. Hentet ut 24.september 2020 fra: <https://www.naaf.no/fokusomrader/kols/fakta-om-kols/>

O'Donnell, D.E., Voduc, N., Fitzpatrick M. and Web, K.A. (2004). Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease *European Respiratory Journal*. 24 (1). 86-94. DOI: 10.1183/09031936.04.00072703.

O'Donnell, D.E., Guenette, J.A., Maltais, F. & Webb, K.A. (2012). Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *CHEST*. 141 (3): 753-762. DOI: 10.1378/chest.11-0787

O'Donnell, D.E., Elbehairy, A.F., Webb, K.A. & Neder J.A. (2017). The Link between Reduced Inspiratory Capacity and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 14 (1): 30-39. DOI:<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201610-834FR>

Okin, P.M & Kligfiels, P. (1989). Effect of exercise protocol and lead selection on the accuracy of heart rate-adjusted indices of ST segment depression for detection of three-vessel coronary disease. *Journal of Electrocardiology*, 22 (3): 187-194. DOI: [10.1016/0022-0736\(89\)90029-0](https://doi.org/10.1016/0022-0736(89)90029-0)

Ortega, R., Hansen, C.J., Elterman, K & Woo, A. (2011). Pulse Oximetry. *The New England Journal of Medicine*, 364: e33

PAINÉ (u.å). Hentet ut 21.mars 2020 fra: <https://painebroadcast.com/2016/11/18/22-approach-to-dyspnea-in-the-ed/>

Palange, P., Forte, S., Onorati, P., Manfredi, F., Serra, P. & Carlone, S. (2000). Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD *Journal of applied physiology*, 88 (5): 1715-1720. DOI: [10.1152/jappl.2000.88.5.1715](https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.5.1715)

Palange, P., Ward, S.A., Carlsen, K-H., Casaburi, R., Gallagher, C.G., Gosselink, R. ... Whipp, B.J. (2007). Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *European Respiratory Journal*, 29 (1): 185-209.

DOI: 10.1183/09031936.00046906

Palange, P., Laveneziana, P., Neder, J.A. & Ward S.A. (2018). *ERS | monograph. Clinical Exercise Testing*. UK: European Respiratory Society

Payen J. F., Wuyam B., Levy P., Reutenauer H., Stieglitz P., Paramelle B. & Le Bas J. F. (1993). Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxia. *The American Review of Respiratory Diseases*, 147 (3): 592-598.

DOI: [10.1164/ajrccm/147.3.592](https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.3.592)

PHILIPS(2007). *12-Lead ECG Monitoring with EASI™ Lead System*. Hentet ut 24.april 2020 fra:

https://www.theonlinelearningcenter.com/Assets/PMDCBT/PIIC_Fundamentals_1.0/shell/viewer/swfs/assets/downloads/easi.pdf

Poole, D. C., Wilkerson, D. P., & Jones, A. M. (2008). Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *European Journal of Applied Physiology*, 102 (4), 403-410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0596-3>

Porszasz, J.R., Casaburi, A., Somfay, L.J., Woodhouse, J & Whipp, B.J. (2003). A treadmill Ramp Protocol Using Simultaneous Changes in Speed and Grade. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35 (9): 1596-1603.

DOI: [10.1249/01.MSS.0000084593.56786.DA](https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000084593.56786.DA)

Puente-Maestu, L., Palange, P., Casaburi, R., Laveneziana, P., Maltais, F., Neder, J.A.....Ward, S. (2016). Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *European Respiratory Journal*, 47: 429-460.

DOI: 10.1183/13993003.00745-2015

Radtke, T., Crook, S., Kaltsakas, G., Louvaris, Z., Berton, D., Urquhart, D.S. & Hebestreit, H. (2019). ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review*, 28 (180101).

DOI: 10.1183/16000617.0101-2018

Ramos-Jiménez, A., Hernández-Torres, R.P., Torres- Durán, P.V., Romero-Gonzalez, J., Mascher, D., Posadas-Romero, C. & Juárez-Oropeza, M.A. (2008). The Respiratory Exchange Ratio is Associated with Fitness Indicators Both in Trained and Untrained Men: A Possible Application for People with Reduced Exercise Tolerance. *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 2: 1-9. DOI: [10.4137/ccrpm.s449](https://doi.org/10.4137/ccrpm.s449)

Roca, J., Whipp, B.J., Agustí, A.G.N., Anderson, S.D., Casaburdi, R., Cotes, J.E. & Wiesmann, I. (1997). ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *European Respiratory Journal*, 10: 2662–2689. DOI:

10.1183/09031936.97.10112662

Ruppel, G.L. (1998). *Manual of pulmonary function testing* (7th ed). USA: Mosby

Sand, O., Sjaastad, Ø.V. & Haug, E. (2008). *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal Norsk forlag AS

Sandoval, D.A. & Matt, K.S. (2002). Gender differences in the endocrine and metabolic responses to hypoxic exercise. *Journal of Applied Physiology*, 92: 504–512.

DOI: [10.1152/jappphysiol.00526.2001](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00526.2001)

Serres I., Hayot, M., Préfaut, C. & Mercier, J. (1998). Skeletal muscle abnormalities in patients with COPD: contribution to exercise intolerance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 30 (7): 1019-1027. DOI: [10.1097/00005768-199807000-00001](https://doi.org/10.1097/00005768-199807000-00001)

Seymour, J.M., Spruit, M.A., Hopkinson, N.S., Natanek, S.A., Man, W.D., Jackson, A. Wouters, E.F.M. (2010). The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *European Respiratory Journal*. 36 (1): 81–88. DOI: 10.1183/09031936.00104909.

Sidney, K.H. & Shephard, R.J. (1977). Maximum and submaximum exercise tests in men and women in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Journal of Applied Physiology*, 43: 280–287.

Skjønsberg, O.H. (2018) Emfysem. *I: Store medisinske leksikon*. Hentet ut 21. mars 2020 fra: <https://sml.snl.no/emfysem>

Skjønsberg, O.H. (2019). Bronkitt. *I: Store medisinske leksikon*. Hentet ut 21. mars 2020 fra: <https://sml.snl.no/bronkitt>

Skålevåg, S.A. (2019). Medisinsk historie. *I: Store medisinske leksikon*. Hentet ut 1. feb 2020 fra: https://sml.snl.no/medisinsk_historie

Smolka, L., Borkowski, J & Zaton, M. (2014). The effect of additional dead space on respiratory exchange ratio and carbon dioxide production due to training. *Journal of Sport Science and Meidicine*, 13 (1): 36-43.

Somfay, A., Porszasz, J., Lee, S.M. & Casaburi, R. (2002). Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *CHEST*. 121 (2): 393–400. DOI: 10.1378/chest.121.2.393.

Stickland, M.K., Butcher, S.J., Marciniuk, D.D. & Bhutani, M. (2012). Assessing Exercise Limitation Using Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pulmonary Medicine*. 2012: 824091. DOI: 10.1155/2012/824091

Stockley, R.A., Mannino, D. & Barnes, P.J. (2009). Burden and Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ATS journals*, 6 (6): 524-526. DOI: 10.1513/pats.200904-016DS

StuDocu, u.å. *Respirasjonsfysiologi*. Hentet ut 24. april 2020 fra:

<https://www.studocu.com/en/document/universitetet-i-bergen/menneskets-fysiologi/summaries/respirasjonsfysiologi/3323934/view>.

Taylor, H.L., Buskirk, E. & Henschel, A. (1955). Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *Journal of Applied Physiology*, 8 (1): 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1955.8.1.73>

van Gestel, A.J.R. & Steier, J. (2010). Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of thoracic disease*, 2 (4): 215-222. DOI: [10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5)

Wasserman, K., Hansen, J.E., Sue, D.Y., Stringer, W.W., Sietsema, K.E., Sun, X-G., Whipp, B.J. (2012). *Principles of Exercise Testing and Interpretation. Including Pathophysiology and Clinical Applications* (5th ed). USA: Lippincott Williams & Wilkins

Weber, C.L. & Schneider, D.A. (2000) Maximal accumulated oxygen deficit expressed relative to the active muscle mass for cycling in untrained male and female subjects. *European Journal of Applied Physiology*, 82: 255–261. DOI: [10.1007/s004210000214](https://doi.org/10.1007/s004210000214)

Webster, M.W.I & Sharpe D.N. (1989). Exercise testing in angina pectoris: the importance of protocol design in clinical trials. *American Heart Journal*, 117 (2): 505-508. DOI: [10.1016/0002-8703\(89\)90806-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90806-5)

West, J.B. (2007). *Pulmonary Physiology and Pathophysiology. An Integrated, Case-Based Approach* (2nd ed). USA: Lippincott Williams & Wilkins

West, J.B. (2012). *Respiratory Physiology. The essentials* (9th ed). USA: Lippincott Williams & Wilkins

World Health Organization (WHO). (2020). *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Hentet ut 24 sept. 2020 fra: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

Wouda, M., Wejden, L., Lundgaard, E. & Strøm, V. (2016). Energetic and cardiovascular responses to treadmill walking and stationary cycling in subjects with incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord*, 54: 51–56. DOI: <https://doi.org/10.1038/sc.2015.120>

Wuyam, B., Payen, J.F., Levy, P., Bensaïdane, H., Reutenauer, H., Le Bas, J.F. & Benabid, A.L. (1992) Metabolism and aerobic capacity in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 5 (2): 157-162.

Yoon, B.K., Kravitz, L. & Robergs, R. (2007). $\text{VO}_{2\text{max}}$, protocol duration, and the VO_2 plateau. *Medicine & Science in sports & Exercise*, 39 (7): 1186–1192 DOI: [10.1249/mss.0b13e318054e304](https://doi.org/10.1249/mss.0b13e318054e304)

Åstrand, P.O., Rodahl, K., Dahl, H.A. & Strømme, S.B. (2003). *Textbook of work physiology. Physiological Bases of Exercise* (4th ed). Canada: Human Kinetics

TABELLOVERSIKT

Tabell 1: “Glittreprotokollenes” utforming.....	35
Tabell 2: Spesifikasjon og feilmargin for omgivelsesenheter, etter standarder fra ATS/ERS.....	36
Tabell 3: Målenøyaktighet og forventet usikkerhet på utstyr som brukes under CPET-testing.....	37
Tabell 4: Referanseverdier for blodlaktat og RER.....	46
Tabell 5: Karakteristikk av studiens utvalg, både som en helhetlig gruppe og delgrupper etter hvilken protokoll pasientene har gjennomført.....	55
Tabell 6: Pasientenes oppnåelsesandel av endekriterier som indikerer maksimal test. Tabellen inkluderer også andelen med IC-reduksjon, ST-forandring, skader/ulykke under test, og hvor mange pasienter som ble stoppet av lege før de hadde fullført testen sin.....	56
Tabell 7: Oversikt over den totale gjennomsnittsverdien, og de ulike protokollgruppens gjennomsnittsverdier, for pasienter som hadde innfridd de aktuelle endekriterier: VO ₂ , RER, Laktat (La), Borg pust/dyspne, VE/MVV (%), Hjerterefrekvens og Ve (l/min)	57
Tabell 8: Pasientandelen i forhold til stressfasevarighet for de som hadde innfridd ≥ 1 av endekriteriene. Tabellen viser både totalandelen og andelen når pasientene er fordelt i protokollgrupper.....	58
Tabell 9: Gjennomsnittvarigheten på stressfasen til pasientene som har innfridd ≥ 1 av endekriteriene. Oversikten viser også den korteste og lengste stressfasetiden, totalt og i de ulike gruppene.....	60
Tabell 10: Fremstilling av CPET-testenes del-elementer, etter «Glittreprotokoll» oppsettet, sett opp mot ERS-anbefalingene).....	61

FIGUROVERSIKT

Figur 1: Oppbygningen av en lunge.....	14
Figur 2: Alveolens utseende.....	15
Figur 3: Partialtrykkene (kPa) til O ₂ (pO ₂) og CO ₂ (pCO ₂) i lungealveolene, -kapillærene, vevkapillærene og cellene i kroppen.....	15
Figur 4: Sirkulasjonssystemets oppbygning.....	16
Figur 5: Det respiratoriske, sirkulatoriske og muskulære systemet som utgjør de ulike delene av oksygentransportkjeden, samt eksempler på ulike variabler som kan påvirke de forskjellige systemene negativt.....	18
Figur 6: Lunge m/emfysem til venstre, friskt lungevev til høyre.....	19
Figur 7: Frisk bronkie til venstre. Bronkien til høyre er affisert av kronisk bronkitt.....	20
Figur 8: De ulike statiske lungevolumene.....	21
Figur 9: Forskjellen mellom shunt og dødrom.....	22
Figur 10: Eksempler på stepp- og rampprotokoll med ulike belastningsøkninger.....	32
Figur 11: Flytskjema over utvalgsfordelingen i studien.....	45
Figur 12: EKG-plassering etter Mason-Likar systemet.....	48
Figur 13: Utstyr som brukes under CPET.....	50
Figur 14: Pasient som er klar for CPET-testing.....	50
Figur 15: Pasientenes rapporterte årsaker til avsluttet test.....	60
Figur 16: ERS- anbefalinger for kriterier vedrørende maksimal innsats.....	63

VEDLEGG

Vedlegg 1: REK-vedtak

Vedlegg 2: Godkjenning fra personvernombud LHL-sykehuset Gardermoen

Vedlegg 3: Innkallingsbrev til pasient før CPET

Vedlegg 4: Testpersonnellets noteringsark under CPET

VEDLEGG 1: REK-vedtak



Region: Saksbehandler: Telefon: Vår dato: Vår referanse:

REK sør-øst A Tove Irene Klokk 22845522 06.11.2019 58591

Deres referanse:

Anne Edvardsen

58591 Evaluering av belastningsprotokoller på tredemølle ved kardiopulmonal funksjonstest hos pasienter med kols

Forskningsansvarlig: LHL-klinikkene **Søker:** Anne Edvardsen

Søkers beskrivelse av formål:

For å evaluere arbeidskapasitet og evt. begrensende faktorer hos pasienter med kols utføres kardiopulmonal belastningstest til utmattelse på tredemølle (CPET). Egnede protokoller (belastningsøkning i form av hastighet og helningsvinkel) er etterspurt og Glittreprotokollene (GP, 4 protokoller med ulik intensitet) er brukt klinisk i over 20 år, men er ikke evaluert for standardiserte kriterier for "vellykket test". Prosjektet ønsker å retrospektivt vurdere egnethet for GP. Kriterier for vellykket test er 2 av følgende kriterier oppnådd; tidsbruk, maksimal innsats (gitt ved hjertefrekvens, ventilasjonsbegrensning, tungpust), laktatnivå og lineæritet. Testsikkerhet og evt hendelser vil bli vurdert selvstendig. For å vurdere hver protokoll mot deskriptive variabler må kjønn, alder, vekt, lungefunksjon og relevant medikamentbruk registreres. Det innhentes retrospektivt og fra gitt dato bakover fortløpende de første 25 CPET-testene for de 4 GP utført på LHL-sykehuset Gardermoen.

REKs vurdering

Vi viser til skjema for framleggingsvurdering mottatt 15.10.2019 angående prosjektet «58591 Evaluering av belastningsprotokoller på tredemølle ved kardiopulmonal funksjonstest hos pasienter med kols». Framleggingsvurderingen er vurdert av komiteens leder, REK sør-øst A.

Alle skriftlige henvendelser om saken må sendes via REK-portalen Du finner informasjon om REK på våre hjemmesider rekportalen.no

Slik komiteens leder forstår prosjektet, så er det ønske om å vurdere egnethet av Glittreprotokollene (GP) for evaluering av arbeidskapasitet og eventuelt begrensende faktorer hos pasienter med kols. GP er brukt klinisk i over 20 år, men de er ikke evaluert for standardiserte kriterier for «vellykket test». I dette prosjektet ønsker man å innhente data retrospektivt fra pasientjournaler for å vurdere hver protokoll mot deskriptive variabler og testresultat.

Vedtak

Ikke fremleggspliktig

Basert på framleggingsvurderingen, mener komiteens leder at dette er å anse som et kvalitetssikringsprosjekt. Kvalitetssikring kan defineres som prosjekter, undersøkelser, evalueringer o.l. som har som formål å kontrollere at diagnostikk og behandling gir de forventede resultater, eller har som formål å etterprøve behandlingsvirksomhet i alle deler og ledd, herunder å studere om beste behandlingsmetode følges.

Kvalitetssikringsprosjekter omfattes ikke av helseforskningslovens virkeområde, som omfatter prosjekter med det formål å skaffe ny kunnskap om helse og sykdom, jf. helseforskningsloven § 2 og § 4 a, og er dermed ikke fremleggingspliktig for REK.

Det er institusjonens ansvar å sørge for at prosjektet gjennomføres på en forsvarlig måte med hensyn til for eksempel regler for taushetsplikt og personvern.

Vi gjør oppmerksom på at vurderingen og konklusjonen er å anse som veiledende jf. forvaltningsloven § 11. Dersom dere likevel ønsker å søke REK vil søknaden bli behandlet i komitémøte, og det vil bli fattet et enkeltvedtak etter forvaltningsloven.

Med vennlig hilsen

Tove Irene Klokk Rådgiver
Sekretariatet REK sør-øst

Alle skriftlige henvendelser om saken må sendes via REK-portalen Du finner informasjon om REK på våre hjemmesider rekportalen.no

Vedlegg 2: Godkjenning fra personvernombud LHL-sykehuset Gardermoen

Vurdering av personvernombud

Master i idrettsvitenskap

Emnenavn: Spesiell metode

Masterstudent: Ann-Iren Holstad

Prosjektbeskrivelse er gjennomgått og vurdert av personvernombud.

Vurdering

Det tas utgangspunkt i følgende fra prosjektbeskrivelsen:

«Dataene som samles inn til denne studien er allerede anonymisert ved innsamlingstidspunktet, noe som medfører at det ikke vil være mulig for meg å innhente samtykke. Alle data vil bli oppbevart på LHL-sykehuset Gardermoen i henhold til deres regler for sensitivitet og sikkerhet. Hvis data skal oppbevares på min egen pc, vil jeg ta kontakt med NIH's IT-avdeling i forkant for å installere nødvendige sikkerhetsprogrammer før datamateriell overføres.»

Det legges etter dette til grunn at innhentede personopplysninger er avidentifisert og at det ikke er mulig å identifisere den enkelte pasient (registrerte). Nødvendige garantier for ivaretagelse av personvernet etter GDPR Artikkel 89 anses således som oppfylt.

REK vurderer prosjektet som et kvalitetssikringsprosjekt. Personvernombudet slutter seg til denne vurderingen. Det foreligger da behandlingsgrunnlag etter pasientjournalloven § 6 annet ledd.

Konklusjon: Ingen innvendinger til prosjektet.

Atle Larsen

Personvernombud LHL

VEDLEGG 3: Innkallingsbrev til pasient før CPET



LHL-sykehuset
i Gardermoen

Navn: _____ Rom: _____ Team: _____

Du har fått time til tredemølletest med måling av oksygenopptak

_____ dag ____ / ____ kl. _____

**Møt opp i ventesone til poliklinikk/undersøkelser i 2. etasje
Sitt ned og vent, du vil bli ropt opp**

Ved å gå på en tredemølle og samtidig få målt ditt oksygenopptak får man vurdere hvilken arbeidsevne du har og hva som eventuelt begrenser den. Vi monterer på deg utstyr som skal overvåke lunger, hjerte, blodtrykk og surstoffinnhold i blodet. Du skal derfor gå på tredemøllen og puste inn i et munnstykke mens vi registrerer puls, hjertefunksjon og surstoffinnhold i blodet.


Forberedelse:

- Du skal ta dine medisiner som vanlig
- Du bør ikke spise et større måltid like før testen, men en lett frokost/lunsj er OK
- Ha på deg treningsøy og gode sko
- Ta med deg munnstykket ditt

Tid:

- Testen tar ca. 1 time. Du skal gå på tredemølle i ca. 6-15 minutter.

VEDLEGG 4: Testpersonellets noteringsark under CPET

 LHL-sykehuset Gardermoen									
Arbeidsbelastning (tredemølle)									
Navn:					Født:			Dato:	
Protokoll:					BELG før			BELG etter	
Henvisende lege:					FVC, L:			FVC, L:	
Inneliggende/poliklinisk:					FEV ₁ , L:			FEV ₁ , L:	
Medikasjon:					Høyde(cm)				
					Vekt(kg)			MVV, L/min	
					MVV(L/min)			MVV(L/min)	
					Beregnet MVV (FEV ₁ x 37,5)			MVV(L/min)	
Pas. vurdert av lege før arteriekanylering: Ja / Nei							Marevan? Ja /Nei INR:		
Belastning	Hvile liggende	Hvile sittende	Hvile stående						
Belastningstid, min									
Dyspné Borg CR10									
Bentretthet Borg CR10									
Hjertefrekvens									
Pulsoksimetri %									
Hjertefrekvens pulsokimeter									
Arteriell blodgass									
Kapillær blodgass									
VO ₂									
VE, L/min									
BF									
Angina									
Arytmi									
Blodtrykk									
Referanseverdi:				Aerob kapasitet (ml/min/kg)					
Teknisk gjennomførelse:					Belastningen avsluttet pga:				
Kommentarer:					Testleder:				
					Lege:				