

Karine Udahl

Lungefunksjon og kardiorespiratorisk form hos norske pasienter med juvenil dermatomyositt i alderen 10-50 år

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2015

Sammendrag

Bakgrunn

Juvenil dermatomyositt (JDM) er en sjelden mikrovaskulopati som først og fremst påvirker hud og proksimale muskler, men sykdommen kan også affisere flere organsystemer. Det er gjort lite forskning på pasienter med denne sykdommen og årsaken til sykdommen er foreløpig ukjent. Det er svært få studier som har undersøkt lungefunksjon og kardiorespiratorisk form hos barn og voksne med JDM. Forskningen som er utført på barn peker i retning av nedsatt lungefunksjon og kardiorespiratorisk form, men studiene som er gjort har varierende metodisk kvalitet. Det er derfor gjennomført en kasus-kontroll tversnittstudie på barn og voksne for å få mer kunnskap om sykdommen og for å kunne skreddersy behandlingen for pasientene. Hensikten med denne oppgaven var således å studere om norske pasienter med JDM har nedsatt lungefunksjon og kardiorespiratorisk form.

Metode

I en kasus-kontroll tversnittundersøkelse ble lungefunksjon og kardiorespiratorisk form undersøkt hos 43 pasienter med JDM i alderen 10-50 år mot 16 alders- og kjønnsmatchede kontrollpersoner. Lungefunksjonen ble undersøkt ut fra variablene forsert ekspiratorisk volum det første sekunder av utpust (FEV_1), forsert vitalkapasitet (FVC), forholdet mellom FEV_1 og FVC (FEV_1/FVC), maksimal ekspiratorisk flow ved 50 % av FVC (MEF_{50}), diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO}), total lungekapasitet (TLC), vitalkapasitet (VC), reservevolum (RV) og maksimal voluntær ventilasjon (MVV). Kardiorespiratorisk form ble undersøkt ut fra maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) under en kardiopulmonal belastningsundersøkelse (CPET). I tillegg ble oksygenopptak ved ventilatorisk terskel (VO_2 ved VT), oksygenpuls (O_2 -puls), ventilasjonsekvivalenten for oksygen (V_E/VO_2), ventilasjonsekvivalenten for karbondioksid (V_E/VCO_2), minuttventilasjonen (V_E) og pustereserven (BR %) beregnet.

Resultat

Pasientene med JDM har redusert FVC ($p = 0,033$), TLC ($p = 0,041$), VC ($p = 0,043$) og DL_{CO} ($p = 0,041$) og normal lungefunksjon målt som prosent av forventet sammenlignet med kontrollpersoner. Lungefunksjonen og lungevolumene var normale

og DL_{CO} var 13,2 % redusert sammenlignet med forventede verdier. Det var ingen signifikant forskjell (gjennomsnitt (95 % CI)) i VO_{2maks} målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$ mellom pasientgruppen 2,74 $l \cdot \text{min}^{-1}$ (2,4 - 3,0) og kontrollgruppen 3,06 $l \cdot \text{min}^{-1}$ (2,6 – 3,6), eller målt i $ml \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ mellom pasientgruppen 41,4 $ml \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ (37,7-45,1) og kontrollgruppen 42,8 $ml \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ (37,9-47,8). Pasientene hadde signifikant lavere VT målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$ ($p = 0,017$), men ikke VT målt i $ml \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ sammenlignet med kontrollpersonene.

Konklusjon

Norske pasienter med juvenil dermatomyositt har nedsatt diffusjonskapasitet sammenlignet med kontrollgruppen og referanseverdier. Pasientene har nedsatt lungevolum sammenlignet med kontrollgruppen, men normal lungefunksjon og normalt lungevolum sammenlignet med forventede verdier. Pasientene har normal kardiorespiratorisk form (VO_{2maks}).

Forkortelser

AT	Anaerob terskel
BR (%)	Pustereserve i prosent
BT	Blodtrykk
CO	Karbonmonoksid
CO ₂	Karbondioksid
CPET	Kardiopulmonal belastningsundersøkelse
DL _{CO}	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (ml·kPa·min ⁻¹)
EKG	Elektrokardiogram
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekund av utpust (l)
FEV ₁ /FVC	Forholdet mellom forsert ekspiratorisk volum og forsert vitalkapasitet (%)
FP	Forsøksperson
FVC	Forsert vitalkapasitet (l)
Hb	Hemoglobin
HF	Hjertefrekvens (slag·min ⁻¹)
HF _{maks}	Maksimal hjertefrekvens (slag·min ⁻¹)
JDM	Juvenil dermatomyositt
MEF ₅₀	Maksimal ekspiratorisk flow ved 50 % av FVC
MV	Minuttvolum
MVV	Maksimal voluntær ventilasjon (l·min ⁻¹)
O ₂	Oksygen
O ₂ -puls	Oksygenpuls (ml·slag ⁻¹)
sRaw	Luftveismotstand
RER	Respiratorisk utvekslingsratio (VCO ₂ /VO ₂)
RER _{maks}	Maksimal respiratorisk utvekslingsratio (VCO ₂ /VO ₂)
RV	Reservevolum (l)
SV	Slagvolum
TLC	Total lungekapasitet (l)
VC	Vitalkapasitet (l)
V _E	Minuttventilasjon (l·min ⁻¹)
V _E _{maks}	Maksimal minuttventilasjon (l·min ⁻¹)
V _E /VO ₂	Ventilasjonekvivalent for oksygen
V _E /VCO ₂	Ventilasjonekvivalent for karbondioksid
VO ₂	Oksygenopptak
VO ₂ ved VT	Oksygenopptak ved ventilatorisk terskel (l·min ⁻¹) (ml·kg·min ⁻¹)
VO ₂ _{maks}	Maksimalt oksygenopptak (l·min ⁻¹) (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)
VT	Ventilatorisk terskel

Forord

Innlevering av masteroppgaven er en avslutning på en lærerik og spennende prosess. I denne forbindelse er det flere som fortjener en stor takk for å ha hjulpet meg underveis i prosjektet.

Jeg vil først og fremst takke min gode veileder Trine Stensrud for mange gode konstruktive tilbakemeldinger, alltid tid til spørsmål, sitt gode humør og opplæring i lungefunksjonstester.

Min biveileder Elisabeth Edvardsen for gode tilbakemeldinger, godt humør og opplæring i kardiopulmonal belastningsundersøkelse.

Doktorgradsstipendiat Kristin Schjander Berntsen for et lærerikt prosjekt og hjelp til å forstå denne sjeldne sykdommen bedre. Jeg vil også takke alle pasientene og kontrollpersonene som har stilt opp.

Til slutt vil jeg takke gode venner og foreldre for støtte gjennom hele utdanningsperioden.

Oslo, mai 2015

Karine Udahl

Innhold

Sammendrag	3
Forkortelser	5
Forord	6
Innhold	7
1 Innledning	9
1.1 <i>Problemstilling</i>	11
2 Teori	12
2.1 <i>Respirasjonssystemet</i>	12
2.1.1 Lungene.....	12
2.1.2 Lungefunksjon.....	12
2.1.3 Fordeling av lungevolum.....	15
2.1.4 Måling av lungefunksjon.....	15
2.1.4.1 Spirometri.....	16
2.1.4.2 Helkroppsplythysmografi.....	17
2.1.4.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	17
2.1.4.4 Maksimal voluntær ventilasjon.....	18
2.1.5 Lungefunksjon hos juvenil dermatomyositt pasienter.....	19
2.1.5.1 Årsaker til nedsatt lungefunksjon i pasientgruppen.....	20
2.2 <i>Sirkulasjonssystemet</i>	21
2.2.1 Hjertet.....	21
2.2.2 Hjertefunksjon.....	22
2.2.3 Hjertefunksjon hos juvenil dermatomyositt pasienter.....	23
2.2.4 Kardiopulmonal belastningstest.....	24
2.2.4.1 Maksimalt oksygenopptak.....	25
2.2.4.2 Oksygenopptak ved ventilatorisk terskel.....	27
2.2.4.3 Ventilasjonsekivalenten for karbondioksid.....	28
2.2.5 Kardiopulmonal belastningstest hos juvenil dermatomyositt pasienter.....	29
2.2.5.1 Årsaker til nedsatt kardiopulmonal belastningstest i pasientgruppen.....	31
3 Metode	32
3.1 <i>Design</i>	32
3.2 <i>Deltakere</i>	32
3.3 <i>Utstyr</i>	33
3.4 <i>Testprosedyrer</i>	34
3.4.1 Lungefunksjonsundersøkelser.....	34
3.4.1.1 Spirometri.....	34
3.4.1.2 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	35
3.4.1.3 Helkroppsplythysmografi.....	35
3.4.1.4 Maksimal voluntær ventilasjon.....	35
3.4.2 Kardiopulmonal belastningstest.....	36
3.4.2.1 Bearbeiding av data.....	37
3.5 <i>Statistikk</i>	37
4 Resultat	38
4.1 <i>Karakteristikk av deltakere</i>	38
4.2 <i>Lungefunksjon</i>	39
4.3 <i>Oksygenopptak</i>	40
5 Diskusjon	42
5.1 <i>Hovedresultater</i>	42
5.2 <i>Metodediskusjon</i>	42

5.2.1	Styrker.....	42
5.2.2	Svakheter	43
5.3	<i>Diskusjon av lungefunksjon</i>	43
5.3.1	Spirometri.....	44
5.3.2	Helkroppsplythysmografi	46
5.3.3	Maksimal voluntær ventilasjon og pustereserve	46
5.3.4	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid	47
5.4	<i>Diskusjon av kardiorespiratorisk form</i>	48
5.4.1	Maksimalt oksygenopptak	48
5.4.2	Ventilatorisk terskel.....	50
5.4.3	Ventilasjonekvivalenten for karbondioksid	52
6	Konklusjon	53
	Referanser	54
	Tabelloversikt	71
	Vedlegg	72

1 Innledning

Juvenil idiopatiske inflammatoriske myopatis er en gruppe autoimmune sykdommer med sykdomsdebut hos barn og ungdom (Sanner, 2008). Juvenil dermatomyositt (JDM) er den vanligste av disse sykdommene og oppstår i barnealder (Huber, 2009). Den er noe ulik den voksne formen for dermatomyositt. Den voksne formen har sammenheng med kreft, barn har flere symptomer og den kliniske presentasjonen er mer snikende hos barn (Constantin et al., 2006; McCann et al., 2006). JDM er først og fremst en sjelden mikrovaskulopati som påvirker hud og muskler, men kan også affisere flere organsystemer (Batthish & Feldman, 2011; Sallum et al., 2002). Insidensen ligger på 2-4 barn per million i USA og Europa (McCann et al., 2006; Mendez et al., 2003), omtrent dobbelt så mange jenter som gutter som blir diagnostisert (Symmons, Sills, & Davis, 1995) og gjennomsnittsalderen er på 7,7 år ved sykdomsstart (McCann et al., 2006; Symmons et al., 1995). I 1950 var dødeligheten høy. Rundt en tredjedel døde og en tredjedel utviklet permanente fysiske begrensninger (Batthish & Feldman, 2011). Innføring av prednisolon på 1970 tallet førte til en nedgang i dødelighet fra ca. 70 % i 1970 til ca. 3 % i 2010 (Ravelli et al., 2010; Yoshioka, Okuno, & Mikawa, 1985). Selv om utfallet og prognosen er forbedret (Ramanan & Feldman, 2002), vil mange barn utvikle kronisk sykdom og kreve langsiktig behandling (Batthish & Feldman, 2011). Tidlig diagnose med behandling av kortikosteroider er viktig for å unngå komplikasjoner (McCann et al., 2006; C. Omori et al., 2010; Pachman et al., 2006).

Årsaken til JDM er ukjent, men er sannsynligvis en kombinasjon av gener og miljø (Batthish & Feldman, 2011; Feldman, Rider, Reed, & Pachman, 2008). Mulige teorier kan være infeksjoner og smittestoffer som ofte registreres før sykdomsutbrudd (Batthish & Feldman, 2011; Huber, 2009; Pachman, 2002), mekanismer i immunsystemet (Huber, 2009), soling, medisiner og/eller vaksiner (Manlhiot et al., 2008; Pachman et al., 2005). Bohan and Peter (1975a, 1975b) har utviklet fem diagnostiske kriterier. Kriteriene er symmetrisk muskelsvakhet i proksimal muskulatur og nakkefleksorer, muskelbiopsi som viser nekrose eller betennelse, økning av et eller flere muskelenzymer, elektromyografi som viser funn typisk for myopati og denervasjon og karakteristiske hudforandringer med utslett. Diagnosen krever nærvær av utslett, samt tre andre kriterier (Bohan & Peter, 1975a, 1975b). Kriteriene er således under endring (Brown, Pilkington, Feldman, & Davidson, 2006; W. R. Davis et al., 2011) fordi de er

gamle og brukes som både diagnostiske og klassifikasjonskriterier, samt at elektromyografi og muskelbiopsi er invasive undersøkelser som man prøver å unngå (Ramanan & Feldman, 2002).

Hovedsymptomene på JDM er en kombinasjon av sykdomsfølelse, lett tretthet, muskelsvekkelse, utslett, samt feber hos noen pasienter. Mange pasienter går med symptomene i flere år før de får diagnosen (Pachman et al., 1998; Ramanan & Feldman, 2002). Det er i hovedsak skjelettmusklene som er svekket (Chalmers, Sayson, & Walters, 1982; Sanner et al., 2010) og den viktigste årsaken til konsultasjon (McCann et al., 2006). Muskelsvinn skjer ofte i perioder med aktiv sykdom (Hilario et al., 2000), og er verst i hofter, nakke og trunkus (Batthish & Feldman, 2011). Kalsinose (sykelig avleiring av kalk først og fremst i underhudens fettlag) er en av de mest ødeleggende komplikasjoner som påvirker pasientene (Yun et al., 2006). Det forekommer ofte hos barn, spesielt hos de med langvarig ubehandlet sykdom og generalisert hudvaskulitt (Sallum et al., 2002). Forkalkningen er ofte på albuer, knær og andre ledd. Dette kan forårsake funksjonshemming med sterke smerter, sår i huden, leddkontrakturer og muskelsvinn (Güven, Gholve, Blyakher, & Widmann, 2007; Ramanan & Feldman, 2002). Osteopeni (lav bentetthet i skjelettet) er vanlig hos pasientene med JDM og forverres ofte med aktiv sykdom og kan skyldes medisinbruk og mindre fysisk aktivitet (Castro et al., 2005; Stewart, Acott, Salisbury, & Lang, 2003). Selv om muskelsvakhet er tydelig kan sykdommen også involvere andre organer som lungene og hjertet (Singh et al., 2014). Dette kan påvirkes enten direkte eller som en komplikasjon av alvorlig muskelsvakhet (Dickey & Myers, 1984; Marie et al., 1998).

Tidligere ble pasienter med JDM anbefalt å unngå trening fordi det kunne føre til muskelfiberskade, betennelse og økt inflammasjon (Alexanderson & Lundberg, 2012; de Salles Painelli et al., 2009). Dette er motbevist og det er også vist at trening øker den kardiorespiratoriske formen til pasientene (C. Omori et al., 2010; C. H. Omori et al., 2012; Riisager, Mathiesen, Vissing, Preisler, & Orngreen, 2013). Hoveddelen av studier som har undersøkt lungefunksjon har kun undersøkt barn (Hicks, Drinkard, Summers, & Rider, 2002; Pouessel et al., 2013; Trapani, Camiciottoli, Vierucci, Pistolesi, & Falcini, 2001) Det er kun to studier som har inkludert voksne pasienter (Mathiesen et al., 2014; Sanner et al., 2011), derav studien til Sanner et al. (2011) som denne

oppgaven er basert på. Det er varierende metodisk kvalitet i studiene og resultatene heller mot nedsatt lungefunksjon. Det er rapportert om nedsatt kardiorespiratorisk form (Drinkard, Hicks, Danoff, & Rider, 2003; Groen, Hulzebos, Helders, & Takken, 2010; Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2013; C. Omori et al., 2010; Takken, Spermon, Helders, Prakken, & Van Der Net, 2003) hos pasienter med JDM. Det er derimot kun en studie på kardiorespiratorisk form som er utført på barn og voksne (Mathiesen et al., 2013). Det er viktig med bedre kunnskap om sykdommen for å forbedre behandlingsopplegget til pasientene. Det kan således være interessant å studere forskjellen i lungefunksjon og kardiorespiratorisk form hos barn og voksne med JDM og sammenligne det med friske kontrollpersoner.

1.1 Problemstilling

Har norske pasienter med juvenil dermatomyositt nedsatt lungefunksjon og kardiorespiratorisk form (VO_{2maks})?

2 Teori

2.1 Respirasjonssystemet

2.1.1 Lungene

Respirasjonsorganene består av luftveiene og lungene (Dahl & Rinvik, 2009). De øvre luftveiene består av nese, munnhule og svelg. De nedre luftveiene består av strupehodet, luftrøret og luftrørsforgreiningene (Sand, Sjaastad, & Haug, 2010). I luftveiene blir luften varmet opp til kjernetemperatur, mettet med vanndamp samt filtrert og rensset for fremmedlegemer og bakterier. Strupehode danner overgangen mellom svelget og luftrøret (Dahl & Rinvik, 2009). Luftrøret er 10-12 cm hos voksne og går ned bak den øvre delen av sternum. Deretter deler det seg i høyre og venstre hovedbrøkus (Dahl & Rinvik, 2009), som går inn i hver sin lunge ved lungeporten (West, 2008). Lungene er kjegleformet og ligger i brysthulen som er omgitt av torakalvirvlene, ribbeina, musklene mellom ribbeina og brystbenet som danner brystkassen. Ulike halsmuskler lager taket på brysthulen, mens diafragma er gulvet. Lungene fyller ut hver sin halvdel av brysthulen (Sand et al., 2010), men har forskjellig størrelse, da det er en uthulning til hjertet på venstre side (Nordbotten, 2006).

Luftrøret og bronkiene er avstivet med brusk i veggen for å unngå at de klapper sammen under innånding (Sand et al., 2010). I lungene deler bronkiene seg i mindre grener (Åstrand, Rodahl, Dahl, & Strømme, 2003), og får tynnere vegger med stadig mer uregelmessig og spredt brusk (West, 2008). Når bronkiene har en diameter på ca. 0,5 mm, forsvinner brusken og det blir glatte muskelceller i veggene. Det kalles bronkioler (Dahl & Rinvik, 2009). De minste grenene er de respiratoriske bronkiolene som ender i alveoler som sitter tett inntil hverandre med et tynt kapillærnett mellom seg (DeVries, 1988). Det er rundt tre hundre millioner alveoler i lungene til et menneske (Dahl & Rinvik, 2009).

2.1.2 Lungefunksjon

Hovedoppgaven til lungene er å mette blodet med oksygen (O₂). Lungene tar opp O₂ og skiller ut karbondioksid (CO₂) (Wassermann, Hansen, Sue, Stringer, & Whipp, 2005). I hvile er hemoglobinet (Hb) i kapillærene rundt alveolene mettet med 95-98 % O₂ (Bassett & Howley, 2000). Dette skjer ved ventilasjon, som transporterer lufta fram og

tilbake mellom atmosfæren og lungealveolene (Sand et al., 2010). Ventilasjonen består av inspirasjon og ekspirasjon (West, 2008), er produktet av pustefrekvens og tidevolum og kalles minuttventilasjon (V_E) (Wassermann et al., 2005). Diafragma er den viktigste inspirasjonsmuskelen, og sammen med musklene mellom ribbeina og halsmusklene utfører de inspirasjonen (Kenny, Wilmore, & Costill, 2012). Når disse musklene kontraherer, utvides brysthulen, intrapleuraltrykket blir negativt, transportpulmonaltrykket øker, lungene utvides og alveolærtrykket blir lavere enn atmosfæretrykket. Dette gjør at luft strømmer inn i lungene (Sand et al., 2010). I hvile er ekspirasjonen en passiv prosess, med avslapning av inspirasjonsmusklene (West, 2008). Under hyperventilering, dyspnea eller ved fysisk aktivitet vil det være flere muskler som bidrar til inspirasjonen, blant annet halsmusklene for å heve ribbeina (Åstrand et al., 2003). Da blir også ekspirasjonen en aktiv prosess med bruk av magemuskler (Kenny et al., 2012). Når kravet til ventilasjon øker, er det nødvendig å øke pustefrekvensen (Sand et al., 2010). Det er flere fysiske forhold som påvirker ventilasjonen: luftveismotstand, de elastiske egenskapene til lungene og overflatespenningen i alveolene (Dahl & Rinvik, 2009). Under inspirasjon og ekspirasjon når ikke all luften fram til alveolene, det kalles det anatomiske dødvolumet (West, 2008). Den luften som når ned til alveolene er det effektive tidevolumet og kalles alveolær ventilasjon (Åstrand et al., 2003), og er den luften som er tilgjengelig for gassutveksling (minuttventilasjon – det anatomiske dødvolumet) (West, 2008). Hos pasienter med lungesykdom er det ofte dårlig samsvar mellom ventilasjon og perfusjon, som gir et større dødvolum (Åstrand et al., 2003).

Den viktigste grunnen for ventilasjon er arterieblodets innhold av CO_2 . Luften i alveolene må fornyes hele tiden for å opprettholde konsentrasjonsforskjellen (Dahl & Rinvik, 2009). Under ekspirasjon og inspirasjon diffunderer O_2 fra alveolærluften inn i lungekapillærene fordi konsentrasjonen av O_2 er høyere i alveolærluften enn i kapillærblodet. CO_2 diffunderer den motsatt veien fordi konsentrasjonen av CO_2 er høyere i kapillærblodet enn i alveolene (Dahl & Rinvik, 2009). Store mengder O_2 og CO_2 kan utveksles på kort tid på grunn av stor lungegjennomblødning, alveolenes store diffusjonsoverflate og kort avstand mellom alveol og kapillær (Dahl & Rinvik, 2009). I vevene gjelder samme prinsippet. Cellene bruker O_2 og produserer CO_2 , derfor har blodet som kommer tilbake til lungene lavere O_2 innhold og høyere CO_2 innhold enn

alveolærluften (Sand et al., 2010). For å transportere O₂ må det diffundere inn i de røde blodcellene, bindes til Hb og diffundere ut i vevsvæsken (Åstrand et al., 2003). Diffusjonen avhenger av strukturelle og funksjonelle egenskaper. De strukturelle egenskapene er gassutvekslingsarealet mellom alveol og kapillær, avstanden for diffusjon i gassfasen, tykkelsen på membranen fra alveole til rød blodcelle, effekt av tette luftveier og blodvolumet i kapillæren. De funksjonelle egenskapene er sammensetning av alveolær gass, samsvar av distribusjon av disse i forhold til hverandre, absolutt verdi av ventilasjon og perfusjon, ledningsevnen til membranen, mengde tilgjengelig Hb og reaksjonsraten for karbonmonoksid (CO) til Hb (Macintyre et al., 2005). For at diffusjonen i lungene skal holde tritt med økt forbruk i vevene under fysisk aktivitet vil lungekapillærer som er lukket i hvile åpnes, gassutvekslingen skjer i hele kapillærets lengde i motsetning til halve i hvile, lungevevet strekkes mer enn normalt som gir mindre diffusjonsvei og diffusjonshastigheten av O₂ øker på grunn av innholdet av O₂ i veneblodet som kommer til lungene er lavere enn normalt (Sand et al., 2010).

Regelmessig utholdenhetstrening endrer ikke strukturen eller fysiologien i lungene, luftveiene eller brystet i motsetning til effekten trening har på sirkulasjonssystemet (Bassett & Howley, 2000; McKenzie, 2012). Med få unntak er det verken funnet målbare strukturelle endringer i lungeparenkym, luftveiene eller brystveggen som følge av et treningsprogram (Romer & Dempsey, 2006). Det er vist i tvillingstudier at lungefunksjonen er basert på genetikk (Weber, Kartodihardjo, & Klissouras, 1976). Men trening har effekt på ventilasjonen, det øker tidevolumet og den respiratoriske frekvensen ved maksimal belastning (Kenny et al., 2012). Lungene øker evnen til å trekke O₂ fra innåndingsluften, som gjør at det kan pustes mindre for å tilføre blodet samme mengde O₂, som igjen fører til at energiomkostningene ved inspiratorisk muskelarbeid går ned (Dahl & Rinvik, 2009). Påvirkningen på sirkulasjonssystemet gir bedre fylling og tømning av hjertet som gjør det mulig å puste mindre (Åstrand et al., 2003). Respirasjonsmuskulene er sterkere og har mer trøtthetsmotstand hos trente personer som gir større strømningshastigheter (Johnson, Saupe, & Dempsey, 1992). En grunn til at utholdenheten ikke først og fremst er avhengig av lungefunksjon er fordi ventilasjonen kan øke mer enn sirkulasjonssystemet, og derfor stopper sirkulasjonssystemet først (Dahl & Rinvik, 2009; Dempsey, Johnson, & Saupe, 1990). I

tillegg er respirasjonsmusklene godt egnet til å unngå muskulær trøtthet (Sheel, 2002). Oksygenopptaket vil derimot bli hindret hvis ikke respirasjonssystemet klarer å tilføre nok O₂ til alveolene. I disse tilfellene kan luftveismotstand eller dårlig gassdiffusjon begrense VO₂ hos personer med restriktive eller obstruktive lungesykdommer (Kenny et al., 2012). Lungefunksjonen er ikke trenbar, og synker med økende alder og ved ulike lungesykdommer (Johnson et al., 1992).

2.1.3 Fordeling av lungevolum

Luften som inhaleres og presses ut av luftveiene under en normal ventilasjonssyklus, kalles tidevolumet (Kenny et al., 2012). Hos en voksen person i hvile er dette volumet ca. 500 ml, men varierer med kroppsstørrelsen og fra pust til pust (Cooper & Storer, 2010). Ved en maksimal ekspirasjon kan vi eksplirere ca. 1500 ml, dette kalles det ekspiratoriske reservevolumet (West, 2008). Da vil det fortsatt være igjen ca. 1000-1200 ml luft hos kvinner og 1200-1400 ml luft hos menn i lungene, dette kalles reservevolumet (RV) (Kenny et al., 2012). RV hindrer at luftveiene klapper sammen, samt at det sikrer kontinuerlig gassutveksling ved maksimal ekspirasjon. Ved en maksimal inspirasjon kan det inhaleres ca. 3000 ml luft, som kalles det inspiratoriske reservevolumet (West, 2008). Ved en maksimal inspirasjon og ekspirasjon, vil personen puste inspiratorisk reservevolum + tidevolum + ekspiratorisk reservevolum, det er den maksimale mengden luft som kan inspireres og ekspireres, og kalles vitalkapasitet (VC) (Wanger et al., 2005). VC vil reduseres ved økende alder fordi toraks blir mindre bevegelig, elastisiteten reduseres (Sand et al., 2010). Ved å legge sammen VC og RV finner vi den totale lungekapasiteten (TLC) (Åstrand et al., 2003). I hvile er inspirasjonskapasitet den maksimale mengden gass som kan inspireres fra slutten av ekspirasjonen i hvile og den funksjonell residualkapasitet er mengden gass som er igjen i lungene etter slutten av en ekspirasjon i hvile (Zapletal, Samánek, & Paul, 1987). Lungevolumene eller lungefunksjonen kan ikke endres ved trening, fordi de er bestemt av kroppsstørrelse og kjønn (Åstrand et al., 2003).

2.1.4 Måling av lungefunksjon

Målt ekspirert og inspirert lungevolum ved spirometri viser størrelsen på lungene og kan påvise en korrekt diagnose på lungesykdom. I tillegg til spirometri kan lungevolum og motstand måles ved helkroppspneumografi (Wanger et al., 2005). Lungevolum er relatert til kroppsstørrelse, hvor høyde er den viktigste faktoren. Hos barn ser det ut til å

være en sammenheng mellom høydevekst og lungevekst (Borsboom, Van Pelt, & Quanjer, 1993). Alder og kjønn er nyttige indikatorer i tillegg til kroppslengde, og disse brukes derfor for å regne ut forventede verdier (Pellegrino et al., 2005). Det er ofte observerte verdier ikke bør sammenlignes med forventede verdier, men med verdier i en hensiktsmessig valgt kontrollgruppe for å få bedre sammenligning med alder og kjønn (Pellegrino et al., 2005; Stocks & Quanjer, 1995).

2.1.4.1 Spirometri

Måling av statisk lungevolum er en grunnleggende prosess i lungefunksjonstesting (Zapletal et al., 1987). Det måler inspirert og ekspirert volum som en funksjon av tid (Sand et al., 2010). Det måles strømningshastighet (flow) og mengde (volum), og en flow-volum kurve kan estimeres. Spirometri er en god kontrollundersøkelse på generell respiratorisk helse (Miller et al., 2005). Verdiene på lungefunksjonen kan gi indikasjon på om lungefunksjonen er normal, redusert eller økt, og det er enkelt å se luftveienes åpenhet (Zapletal et al., 1987). Resultatet avhenger av teknikk og personlige faktorer (Miller et al., 2005).

Fire viktige variabler i flow-volum kurven er forsert vitalkapasitet (FVC), forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av ekspirasjonen (FEV_1), forsert ekspiratorisk volum første sekundet/forsert vitalkapasitet (FEV_1/FVC) og maksimal ekspiratorisk flow ved 50 % av FVC (MEF_{50}) (Zapletal et al., 1987). FVC er den maksimale mengden luft (volum) som pustes ut etter en maksimal inspirasjon målt i liter (Miller et al., 2005). FEV_1 er den maksimale mengden ekspirert luft det første sekundet av en maksimal ekspirasjon etter en maksimal inspirasjon, målt i liter (Miller et al., 2005), og er bestemt av luftveismotstanden (Zapletal et al., 1987). Normalt er FEV_1 rundt 80 % av FVC. Ved restriktive sykdommer er både FEV_1 og FVC redusert, mens ved obstruktive sykdommer er FEV_1 mer redusert enn FVC (Åstrand et al., 2003). I klinisk sammenheng måles ofte FEV_1 , fordi det gir opplysning om luftveismotstanden. Hos astmatikere som har astmaanfall og personer med kronisk obstruktiv lungesykdom er FEV_1 redusert. Graden av reduksjon er et mål på hvor mye luftveismotstanden er økt (Sand et al., 2010). Om forholdet mellom FEV_1/FVC er redusert er det er tegn på luftveisobstruksjon (Rastogi, Bhalani, Hall, & Isasi, 2014; Stanescu & Veriter, 2004). MEF måles i liter per minutt eller liter per sekund og viser motstanden i de perifere luftveiene. Det kan måles på ulike steder på kurven, for eksempel ved 25, 50 og 75 %

av FVC. Det er den maksimale hastigheten på luftstrømmen under en ekspirasjons manøver, og forandres ved forandring i kurven (Zapletal et al., 1987).

2.1.4.2 Helkroppsplethysmografi

RV kan ikke måles med et spirometer, derfor kan heller ikke TLC bestemmes (Kenny et al., 2012). Derfor benyttes en helkroppsplethysmografitest, som er mer teknisk krevende enn spirometri (Wanger et al., 2005). I en helkroppsplethysmografi måles blant annet TLC, VC, RV og luftveismotstanden (sRaw) (West, 2008). En helkroppsplethysmografi kan måle det totale volumet av gass i lungene. Det vil si at avstengte luftrom som ikke kommuniserer med munnen også blir inkludert (West, 2008). Hos friske personer er volumene omtrent de samme (Stocks & Quanjer, 1995), men hos personer med lungesykdom er det ventilatoriske volumet mindre enn det totale volumet fordi det er gass som er avstengt på grunn av obstruktive luftveier (West, 2008). Bruken av helkroppsplethysmografi er basert på Boyles lov. Denne loven sier at produktet av trykk og volum er konstant ved konstant temperatur. Det vil stenges en klaff som personen må puste mot, når denne stenger og personen prøver å puste ut og inn vil gassen i lungene utvide seg, lungevolumet øker og trykket i boksen stiger fordi gassmengden reduseres. Lungekapasiteten kan derfor beregnes ut fra trykket i boksen før og etter pusting (Coates, Peslin, Rodenstein, & Stocks, 1997; West, 2008). I tillegg til å måle TLC, VC og RV måles også luftveismotstanden (sRaw) (Zapletal et al., 1987). Det er trykkforskjellen mellom alveolene og munnen per enhet av luftstrøm. Forskjellen mellom alveoletrykket og trykket i munnen delt på strømningshastighet gir luftveismotstand (West, 2008).

2.1.4.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

Diffusjonskapasitet er et mål på gassmengden som diffunderer fra lungealveolene til lungekapillærene (Zapletal et al., 1987). Diffusjonen er avhengig av flere faktorer som blant annet gassutvekslingsareal, avstand for diffusjon, tykkelsen på alveolkapillærveggen, tette luftveier, blodvolum, ventilasjon og perfusjon, sammensetningen av alveolær gass og mengden og kvaliteten på hemoglobin (Hb) (Macintyre et al., 2005). Det avhenger også av alder og kjønn og gassdistribusjon i lungene og lungesirkulasjon (Zapletal et al., 1987). Om diffusjonen er nedsatt men det er normale lungevolum, kan det være tegn på lungesykdom (Pellegrino et al., 2005), det

kan indikere en endring i alveolær membran (Sandler, 1990), eller pulmonal vaskulær sykdom (Steen, Graham, Conte, Owens, & Medsger, 1992).

Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}) kan måles med en "single-breath" metode (Bucci & Cook, 1961). Det blir korrigert for Hb, i og med at Hb har en viktig rolle i CO transporten. Det benyttes en gassblanding med 0,3 % helium eller metan, 0,3 % CO og 21 % O_2 og nitrogen (Macintyre et al., 2005). CO har høy reaksjonshastighet med Hb og en god løselighet i vevet (Zapletal et al., 1987). Metan og helium er markørgasser som blir fortynnet og gir et mål på lungevolumet, det alveolære volumet (West, 2008). CO diffunderer raskt over i blodet og blir fortynnet. Konsentrasjonen av CO i luften som blir ekspirert fastslår diffusjonskapasiteten for O_2 (Macintyre et al., 2005). Under trening vil denne verdien øke to til tre ganger på grunn av rekruttering og oppblåsing av lungekapillærene (West, 2008).

2.1.4.4 *Maksimal voluntær ventilasjon*

Maksimal voluntær ventilasjon (MVV) er det maksimale volumet av luft en person kan inspirere og ekspirere med maksimal innsats i løpet av ett minutt (Zapletal et al., 1987), og måles i $l \cdot \text{min}^{-1}$ (Kenny et al., 2012). MVV er et mål på ventilatorisk kapasitet og er i stor grad innsatsavhengig, og kan ikke alltid tilsvare fysiologisk til maksimal ventilasjon under trening (Cooper & Storer, 2010). Med MVV og maksimal minuttventilasjon ($V_{E_{maks}}$) kan pustereserven i prosent (BR %) beregnes (Miller et al., 2005). $V_{E_{maks}}$ er den høyeste verdien av ventilasjon som oppnås under en maksimal belastningstest. Den måles i $l \cdot \text{min}^{-1}$, og er avledet av VC og respirasjonsfrekvensen (Cooper & Storer, 2010). BR (%) er den ventilatoriske reservekapasiteten som ikke blir benyttet under hardt arbeid. En frisk person vil bruke 60-80 % av sin ventilatoriske kapasitet under maksimal trening (Cooper & Storer, 2010), mens veltrente personer kan bruke opp til 95 % av sin ventilatoriske kapasitet (Åstrand et al., 2003). En normal pustereserve er fra 20-40 % (Forman et al., 2010). Personer med obstruktiv eller restriktiv lungesykdom, sykkelig overvekt, respiratorisk muskelsvakhet eller redusert brystvegg har redusert ventilatorisk kapasitet og da i likhet med godt trente en lav BR (%) (Wassermann et al., 2005). Om det er tilstrekkelig alvorlig kan det få store ventilatoriske begrensninger ved maksimal trening (Cooper & Storer, 2010).

2.1.5 Lungefunksjon hos juvenil dermatomyositt pasienter

Ut fra litteratursøk er det funnet fem studier som har studert lungefunksjon hos pasienter med JDM. Tre av disse rapporterer om nedsatt lungefunksjon (Pouessel et al., 2013; Sanner et al., 2011; Trapani et al., 2001), og to studier rapporterer om normal lungefunksjon hos pasientene (Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2014). Det er varierende metodisk kvalitet i studiene.

Det er to studier som er gjennomført både på barn og voksne (Mathiesen et al., 2014; Sanner et al., 2011). Sanner et al. (2011) har publisert en kontrollerte studie der de undersøkte lungefunksjonen til 59 pasienter med sannsynlig og sikker JDM med gjennomsnittsalder på 22 (fra 7 til 55) år, median 17 (fra 2 til 38) år etter sykdomsutbrudd. Pasientene hadde lavere DL_{CO} ($p < 0,001$), TLC, VC, FEV₁ og FVC målt i liter (alle $p < 0,003$) sammenlignet med kontrollpersoner. De undersøkte ikke TLC hos pasienter under 9 år. Resultatet vedvarte når pasientene med interstitiell lungesykdom ble fjernet. Det ble funnet interstitiell lungesykdom hos 14 % av pasientene, kalsinose i brystveggen hos 14 % og luftveissykdom hos 15 % av pasientene. Redusert TLC ble oftere funnet hos pasientene med disse sykdommene (Sanner et al., 2011). Mathiesen et al. (2014) har utført en oppfølgingsstudie av 51 pasienter med JDM med gjennomsnittsalder på 22 (fra 4 til 46) år, median 14 (fra 1 til 35) år etter sykdomsutbrudd, der de inkluderte pasienter med sannsynlig og sikker diagnose. De rapporterer om normale verdier i FEV₁, FVC og FEV₁/FVC hos 82 % av pasientene sammenlignet med referansematerialet når pasientene med restriktiv lungesykdom er ekskludert fra analysen. De har benyttet et annet referansematerialet enn den foreliggende studien, og regnet en verdi på 1,64 standardavvik under gjennomsnittet som redusert verdi. Fjorten prosent av pasientene hadde obstruktiv lungefunksjon, 8 % hadde restriktiv lungesykdom og 8 % hadde interstitiell lungesykdom. Det var sammenheng mellom restriktive lungeverdier og sykdomsaktivitet (Mathiesen et al., 2014).

Tre studier er kun gjort på barn (Hicks et al., 2002; Pouessel et al., 2013; Trapani et al., 2001). Pouessel et al. (2013) studerte lungefunksjonen til 21 barn med median alder på 10 (fra 20 måneder til 18) år, median tre (seks måneder til ni) år etter sykdomsutbrudd. Det er ikke oppgitt om de hadde aktiv eller inaktiv sykdom. Trettifem prosent av

pasientene med JDM hadde reduserte spirometriverdier i forhold til forventede verdier, der en verdi under 80 % av forventet ble regnet som nedsatt funksjon. De undersøkte TLC, spirometri, DL_{CO} og respiratorisk muskelstyrke, men det er ikke oppgitt resultater av de enkelte testene på gruppenivå. Tretti prosent av pasientene hadde nedsatt respirasjonsstyrke, og 15 % hadde interstitiell lungesykdom (Pouessel et al., 2013). Trapani et al. (2001) undersøkte 12 pasienter med gjennomsnittsalder 13 (fra 7 til 16) år, median 5 (to måneder til 15) år etter sykdomsutbrudd. De utførte tester ved tre ulike tidspunkt, ved oppstart av studien samt etter 12 og 24 måneder. Førtien prosent av pasientene hadde redusert lungefunksjon ved oppstart sammenlignet med forventede verdier. DL_{CO} var den mest svekkede variabelen, og det var ingen signifikant endring i verdiene etter 12 og 24 måneder. Lungefunksjonsmålingene besto av FEV₁, FVC, MEF₅₀ og DL_{CO}. Men i likhet med Pouessel et al. (2013) har de ikke oppgitt resultatene fra de enkelte testene på gruppenivå. Det var ingen sammenheng mellom nedsatt lungefunksjon og sykdomsvarighet (Trapani et al., 2001). Hicks et al. (2002) studerte 14 pasienter med gjennomsnittsalderen på 11 (fra 7 til 17) år med moderat til inaktiv, stabil sykdom. Det var i gjennomsnitt tre måneder (fem måneder til ni år) etter sykdomsutbrudd. De fant ikke signifikant reduserte FVC. Ei heller redusert FEV₁/FVC eller MVV verdier sammenlignet med kontrollpersoner. Men pasientene med JDM hadde signifikant større BR (%) ($p < 0,001$) enn kontrollpersonene. De hadde en gjennomsnittlig BR på 54 % (Hicks et al., 2002).

2.1.5.1 *Årsaker til nedsatt lungefunksjon i pasientgruppen*

Det er rapportert om både alvorlige og dødelige lungekomplikasjoner hos pasienter med JDM (Prahalad, Bohnsack, Maloney, & Leslie, 2005; Tosun et al., 2006). En hyppig komplikasjon er interstitiell lungesykdom som er forbundet med høy sykkelighet og dødelighet (Fathi, Lundberg, & Törnling, 2007; Kobayashi et al., 2003). Det er en sykdom der lungevevet blir angrepet, særlig vevet mellom alveolene (Constantin et al., 2006; Sanner et al., 2011). Den forekommer oftest hos voksne, men kan også ramme barn, da ofte med dårlig prognose (Prahalad et al., 2005). Det er også funnet alveolær skade som har påvirkning på DL_{CO} (Prahalad et al., 2005), dyspnea er funnet hos 35-40 % av pasientene (Feldman et al., 2008; Sanner et al., 2011), det er vist tilfeller av kalsinose i brystveggen som kan føre til redusert funksjon i respirasjonsmuskulene (Woo, 2009) og det er funnet en inflammatorisk lungesykdom i bronkiolene som kan ramme en del av lungen eller hele åndedrettsystemet (Prahalad et al., 2005).

Pasienter med JDM har restriktive ventilatoriske verdier. Det diskuteres om det er en konsekvens av lungesykdommer, svakhet i respirasjonsmuskler, kalsinose i brystveggen eller pleural sykdom (Pachman & Cooke, 1980; Sanner et al., 2010; Trapani et al., 2001). Selv ved en signifikant redusert lungefunksjon er det ingen pasienter som rapporterer om at lungene er begrensede (Mathiesen et al., 2014; Pouessel et al., 2013; Sanner et al., 2011; Trapani et al., 2001). Dette kan komme av mer betydningsfull svekkelse i andre organer, i dette tilfellet er det sannsynlig at muskelstyrken svekker pasientene under aktivitet før de merker at lungene er begrensede (Sanner et al., 2011). Tidlig oppdagelse av eventuelt nedsatt lungefunksjon er viktig for å iverksette målrettet terapi fordi skadene på alveolene allerede kan være irreversible ved tidspunktet når det er symptomer på dårlig respirasjon (Pouessel et al., 2013).

2.2 Sirkulasjonssystemet

2.2.1 Hjertet

Sirkulasjonssystemet består av hjertet og blodårene (Dahl & Rinvik, 2009). Hjertet ligger bak den nedre delen av brystbenet og ribbena og er en hul, dobbeltløpet muskelpumpe med enveisventiler (Dahl & Rinvik, 2009). Hjertet er delt i to med en kraftig skillevegg, hver halvdel er igjen delt i to, med hvert sitt mottakerkammer for blod, atrium og hver sin pumpe, ventrikkel (Kenny et al., 2012). Mellom hvert atrium og ventrikkel er det klaffer som gjør at blodet kun kan strømme en vei (Sand et al., 2010). Størrelsen på hjertet varierer fra individ til individ og er blant annet avhengig av kroppsstørrelse, alder og treningstilstand (Dahl & Rinvik, 2009). Det er tre lag i hjerteveggen, endokard, myokard og epikard. Myokard er det tykkeste laget, det er tykkere i ventriklene enn atriene og tykkere i venstre ventrikkel enn høyre ventrikkel (Kenny et al., 2012), grunnet høyere arbeidsbelastning (Dahl & Rinvik, 2009). Typen sport som utøves avgjør hjertehypertrofien, hos styrketrente øker hjerteveggykkelsen, mens hos utholdenhetstrente øker hjertevolumet og diameteren (Åstrand et al., 2003). Hovedfunksjonen til sirkulasjonssystemet er transport (Sand et al., 2010). Det transporterer næringsstoffer, avfallsstoffer, O₂ fra lungene, CO₂ til lungene, varme fra vevene og hormoner fra det endokrine systemet. Det beskytter mot infeksjon og stabiliserer organismens indre miljø (Kenny et al., 2012). Hjertet er starten på både

systemkretsløpet og lungekretsløpet. Blodet må passere lungene før det går over i systemkretsløpet, derfor er blodet alltid O₂ rikt hos friske personer (Sand et al., 2010).

Blodet går gjennom to atskilte kretsløp, kalt det store (systemkretsløpet) og det lille kretsløpet (lungekretsløpet) (Nordbotten, 2006). Den høyre ventrikkelpumper ut blod til lungekretsløpet og venstre ventrikkelpumper ut blod til systemkretsløpet (Sand et al., 2010). I lungekretsløpet sirkulerer blodet fra høyre ventrikkel, til lungene og tilbake til venstre atrium (Nordbotten, 2006). Atriumet pumper blodet videre til ventriklene og ventriklene pumper blodet ut i arteriene. Det er tre hovedtyper blodkar, arterier, vener og kapillærer (Kenny et al., 2012). Arteriene fordeler blodet til mindre arterioler, venolene samler blodet fra kapillærene og leder det over i venene som returnerer det til atriene (Sand et al., 2010). Kapillærene lager en forbindelse med venene, og sørger for utveksling av næringsstoffer, avfallsstoffer og gasser (Dahl & Rinvik, 2009).

2.2.2 Hjerterfunksjon

Rytmiske kontraksjoner og avslapninger i hjertemuskel gjør at hjertet pumper blod (Dahl & Rinvik, 2009), impulsene kommer fra sinusknuten som ligger i høyre atrium og spres gjennom nettverket av hjertemuskelceller ved hjelp av et ledningssystem (Kenny et al., 2012). Det gir effektiv oppbygning av trykk i ventriklene, og en forsinkelse fra atriene til ventriklene sikrer god fylling av hjertet før blodet pumpes ut (Dahl & Rinvik, 2009). Hjertet ville slått med 100 slag/min, som er sinusrytmen, om det ikke var påvirket av nerver og hormoner. Det autonome nervesystemet endrer hjerterefrekvensen (HF), stimulering av sympatiske nerver øker HF og stimulering av parasympatiske nerver senker HF (Sand et al., 2010). Ved hjelp av et elektrokardiogram (EKG) kan den elektriske aktiviteten i hjertet måles. Det gir ikke informasjon om pumpekapasiteten til hjertet, men blir ofte brukt under belastningstester for å studere hjerterfunksjon under belastning, og kan derfor brukes som hjelp i kliniske diagnoser (Kenny et al., 2012; Wassermann et al., 2005).

Hjertes pumpekapasitet måles med blodmengden som pumpes ut i hvert av kretsløpene per minutt, det kalles minuttvolum (MV) (DeVries, 1988). MV beregnes ved å gange HF med slagvolum (SV) (Sand et al., 2010), og justeres derfor ved forandring i en eller begge disse faktorene. Volumet av blod som pumpes ut ved et slag er SV og er produkt av endediastoliske volum og endesystoliske volum (Åstrand et al., 2003). Det

endediastoliske volum er volumet av blod når hjertet er fylt med blod, diastolen, det endesystoliske volum er hvor mye blod som er igjen etter hjertet har kontrahert, systolen. Trening øker hjertestørrelsen og SV, som gjør at HF synker i hvile (Sand et al., 2010). I ro hos friske personer er MV ca. 5 liter per minutt, dette er tilnærmet likt hos utrente og trente (Kenny et al., 2012). Ved anstrengelse kan dette øke til 20-30 liter per minutt, som bestemmes blant annet av treningstilstand (Dahl & Rinvik, 2009). På grunn av lav hvilepuls kan MV øke mye hos veltrente før HF blir så høy at det har negativ effekt på hjertets fylling (Sand et al., 2010). Trening gir lavere hvilepuls og HF på samme intensitet. SV vil bli høyere fordi fyllingen og tømningen av hjertet forbedres, dette øker også MV (Gjerset, Haugen, & Holmstad, 2009), og BT i hvile synker (Åstrand et al., 2003). Den totale blodstrømmen til kroppen øker under aktivitet, da hovedsakelig til arbeidende muskler, den arteriovenøse oksygendifferansen øker siden den venøse O₂ konsentrasjonen synker, dette på grunn av et økt O₂ uttak fra blodet til aktive vev (Kenny et al., 2012).

2.2.3 Hjertefunksjon hos juvenil dermatomyosittpasienter

Det er lite kunnskap om hjertet hos pasienter med JDM, men det er sannsynlig at hjertemuskelen påvirkes av inflammasjonen, som i skjelettmuskulaturen (Karaca, Aksu, Yeniay, & Kutukculer, 2006; Pachman & Cooke, 1980), da i hovedsak myokardet, som sett i den voksne formen for dermatomyositt (Lee, Park, Park, & Lee, 2008; Schwartz, Sanner, Gjesdal, Flato, & Sjaastad, 2014). Det er funnet venstre ventrikkel dysfunksjon som indikerer kardiovaskulær svekkelse hos pasienter med JDM (Schwartz, Sanner, Husebye, Flato, & Sjaastad, 2011; Trapani et al., 2001), samt både diastolisk og systolisk dysfunksjon (Schwartz et al., 2014). Pasientene med klinisk hjertesykdom er også vist å ha koronar arteriesykdom (Ramanan & Feldman, 2002; Schwartz et al., 2011). Hos barn er hjertekomplikasjoner sjeldne (Singh et al., 2014), og det er få rapporterte dødsfall fra hjerteinfarkt hos barn (Huber et al., 2000).

Kroniske inflammatoriske lidelser er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og dødelighet (Wolfe, Freundlich, & Straus, 2003). Langvarig behandlingen med kortikosteroider gir økt risiko for sykdommer (Eimer et al., 2011). Det er rapportert om ulike livsstilssykdommer hos pasientene, som hypertensjon (Eimer et al., 2011; Schwartz et al., 2011), insulinresistens og diabetes type 2 (Huemer et al., 2001; Ramanan & Feldman, 2002), samt hypertriglyseridemi (Huemer et al., 2001).

Pasientgruppen kan ha forstyrrelse av fettmetabolismen og lipodystrofi i barndommen som kan føre til hypertriglyseridemi og insulinresistens (Bingham et al., 2008). Aktiv sykdom kan føre til fysisk inaktivitet på grunn av fysiske begrensninger som igjen kan føre til livsstilssykdommer (Katzmarzyk & Janssen, 2004; Ramanan & Feldman, 2002). God kardiorespiratorisk form er en uavhengig markør for god helse og gir merkbart redusert risiko for kardiovaskulære sykdommer (Franklin & McCullough, 2009). Et godt mål på den kardiovaskulære helsen er å måle det maksimale oksygenopptaket (VO_{2maks}) fordi en reduksjon er relatert til økt risiko for diabetes, metabolsk syndrom og økt dødelighet (Levine, 2008). Dette kan måles ved hjelp av en kardiopulmonal belastningstest (CPET) (Wassermann et al., 2005).

2.2.4 Kardiopulmonal belastningstest

CPET muliggjør evaluering av det kardiovaskulære og respiratoriske systemet samtidig (Wassermann et al., 2005). Det er en noninvasiv metode som innebærer måling av gassutveksling (Guazzi et al., 2012) og brukes ofte hos personer med symptomer på lidelser eller sykdom i sirkulasjonssystemet og/eller respirasjonssystemet (Arena & Cahalin, 2014; Arena, Myers, & Guazzi, 2010; Cooper & Storer, 2010).

Sirkulasjonssystemet og respirasjonssystemet må jobbe sammen under økende belastning på grunn av økt krav fra musklene. Ved å studere gassutvekslingen kan det bestemmes om det er hjertet, lungene eller det metabolske systemet som er grunnen til reduksjonen i den fysiske formen (Guazzi et al., 2012; Wassermann et al., 2005). CPET kan benyttes til å diagnostisere, evaluere nedsatt funksjonsevne, rehabilitering, å vurdere preoperativ risiko, studere alvorlighetsgraden av hjertesvikt, studere prognoser ved kronisk obstruktiv lungesykdom og studere effektiviteten av opptrening (Wassermann et al., 2005).

CPET gjennomføres med tilkoblet utstyr for måling av hjertet og lunger på et laboratorium for å få god kontroll over omgivelsenes temperatur, luftfuktighet, underlag og forstyrrelser (Guazzi et al., 2012; Wassermann et al., 2005). Det gir nøyaktige og presise målinger med mange responsvariabler (Cooper & Storer, 2010). Det er en rekke parametere som blir målt under en CPET som kan analyseres og gi klinisk nyttig informasjon (Arena & Cahalin, 2014; Cooper & Storer, 2010). VO_{2maks} er en av de vanligste målingene som gjøres i et fysiologisk laboratorium (Howley, Bassett, & Welch, 1995). Det er en av hovedvariablene i feltet treningsfysiologi og ofte brukt for å

indikere den fysiske formen (Bassett & Howley, 2000; Howley et al., 1995). I tillegg til VO_{2maks} kan oksygenopptaket på ventilatorisk terskel (VO_2 ved VT) og ventilasjonsekvivalentene for karbondioksid (V_E/VCO_2) være nyttige indikatorer for å finne sykdom i det kardiorespiratoriske systemet (Wassermann et al., 2005). CPET er således en valid (Hicks et al., 2002) og reliabel testprosedyre for JDM pasienter (Takken, van der Net, & Helders, 2005b).

2.2.4.1 Maksimalt oksygenopptak

Fysisk form er definert som ”Et helhetlig mål på alle funksjoner og strukturer som er involvert i utførelsen av fysisk aktivitet og/eller trening. Disse inkluderer funksjoner til muskler, hjerte, lunger, sirkulasjonssystemet, blodstrømmen, stoffskifte, det endokrine system og nervesystemet” (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985). Et godt mål på den fysiske formen er den aerobe kapasiteten (McArdle, Katch, & Katch, 2001), og den kan måles ved å måle VO_{2maks} (Kenny et al., 2012; McArdle et al., 2001). VO_{2maks} er kroppens maksimale evne til å ta opp og omsette O_2 per tidsenhet (Bassett & Howley, 2000; Åstrand et al., 2003), og er derfor avhengig av hvor mye O_2 som kan transporteres til musklene og musklens evne til å ta opp og omsette O_2 (Wenger & Bell, 1986). VO_{2maks} måles som liter per minutt ($l \cdot \text{min}^{-1}$) eller milliliter per minutt ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) (Cooper & Storer, 2010). Det uttrykkes vanligvis relatert til kroppsvekt ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) eller som prosent av forventede verdier (Arena & Sietsema, 2011). For å oppnå VO_{2maks} må det benyttes store muskelgrupper over en 5-15 minutters periode med økende belastning (Cooper & Storer, 2010). Det benyttes hjelpekriterier for å vurdere om det er en godkjent VO_{2maks} måling. Hjelpekriteriene sier noe om grad av anstrengelse. Det benyttes maksimal respiratorisk utvekslingsratio (RER_{maks}), maksimal hjerterefrekvens (HF_{maks}), blodlaktat og/eller Borg skala (Cooper & Storer, 2010; Edvardsen et al., 2013; Howley et al., 1995).

VO_{2maks} er gitt ved Ficks lov, som sier at oksygenopptak (VO_2) til vev avhenger av blodstrømmen til vevet og hvor mye O_2 vevet klarer å ta opp fra blodet. Dette prinsippet kan overføres til hele kroppen. VO_{2maks} kalkuleres ved Ficks ligning som produktet av minuttvolum og arteriovenøse oksygendifferansen (Kenny et al., 2012). Den arteriovenøse oksygendifferansen er forskjellen mellom arterielt blod som kommer til vevet og venøst blod som forlater vevet (Wassermann et al., 2005), altså evnen de

aktive musklene har til å hente ut og bruke O₂ (Cooper & Storer, 2010). Økningen i hjertets MV påvirkes mest (Bassett & Howley, 2000), så variasjoner i VO_{2maks} er i hovedsak grunnet variasjoner i maksimalt SV (Wassermann et al., 2005). Arv står for 25-50 % av variasjonen i VO_{2maks} mellom individer (Kenny et al., 2012). Trening og aktivitet har en viktig innvirkning på VO_{2maks}, etter kun tre uker liggende til sengs er det rapportert 25 % nedgang i VO_{2maks} hos friske menn (Fletcher et al., 2001).

Høyt SV er en av de viktigste indikasjonene på god hjertefunksjonen (Astrand, Cuddy, Saltin, & Stenberg, 1964). Direkte måling av SV er omfattende og sjeldent brukt i klinisk setting. Derfor benyttes invasive metoder for å estimere SV, som beregning av oksygenpuls (O₂-puls) (Linton & Gilon, 2002). Det er en betegnelse på kardiovaskulær effektivitet (Cooper & Storer, 2010), og er en sterk prediktor for dødelighet hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer. Det er også assosiert med utbrudd av anstrengelsesutløst iskemi (Oliveira et al., 2009). O₂-puls er mengde opptatt O₂ per tilhørende hjerteslag (Cooper & Storer, 2010). SV kan estimeres ved hjelp av Ficks ligning hvis den arteriovenøse oksygendifferansen er kjent (Bhambhani, Norris, & Bell, 1994). En normal respons i hvile er 3,5-4,5 ml·slag⁻¹ og ved maksimalt arbeid er en normal respons 12-15 ml·slag⁻¹. Hos godt utholdenhetstrener kan den være mellom 16-30 ml·slag⁻¹ ved maksimalt arbeid (Cooper & Storer, 2010). Når O₂-puls er redusert kan det komme av dårlig allmenntilstand og alle former for kardiovaskulære begrensninger eller sykdom, som hjertefeil og myokardial iskemi. Dette reduserer O₂-puls og gir dermed et lavere SV (Cooper & Storer, 2010).

Gjennom reisen O₂ har fra atmosfæren til mitokondriene kan det være en rekke potensielle hindringer for VO_{2maks}. Både respirasjonssystemet, sirkulasjonssystemet og skjelettmusklene kan være begrensende (Bassett & Howley, 2000). Lungesystemet er sjelden begrensende (Powers, Lawler, Dempsey, Dodd, & Landry, 1989), men noen lungesykdommer kan gi redusert oksygenmetning (Faulkner, Kollias, Favour, Buskirk, & Balke, 1968). Skjelettmusklene kan være en perifer begrensning (Bassett & Howley, 2000) dersom det er et lavt antall mitokondrier (Saltin, Henriksson, Nygaard, Andersen, & Jansson, 1977) eller kapillærer (Andersen & Henriksson, 1977; Saltin et al., 1977), eller om disse ikke fungerer optimalt (Bassett & Howley, 2000). Hos friske personer er

det hjertets SV som er hovedbegrensningen for VO_{2maks} , og 70-85 % er linket til MV (Bassett & Howley, 2000).

2.2.4.2 Oksygenopptak ved ventilatorisk terskel

Når oksygentilførselen ikke lenger er tilstrekkelig for å dekke oksygenbehovet vil laktatnivået øke i arbeidende muskler og blod (Harrison & Pilcher, 1930; Wasserman, 1987). Da kan ikke den aerobe metabolismen alene tilføre den energien som trengs for den økende belastningen (Wasserman, 1987). Dette fører til at bidraget fra den anaerobe metabolismen blir betydelig og laktat blir sluppet inn i systemet som et produkt av glukose (Hopker, Jobson, & Pandit, 2011). Punktet der laktatproduksjonen starter og tilhørende endringer i gassutvekslinger skjer kalles i den kliniske verden for anaerobe terskel (AT) (Wasserman, Whipp, Koyl, & Beaver, 1973). AT er den belastningen som kan opprettholdes over en lengre periode, og er påvirket av gener og grad av aerob kapasitet (Guazzi et al., 2012). AT kan være viktig for å finne sykdom i det kardiorespiratoriske systemet (Wassermann et al., 2005). Det er vist en sammenheng mellom AT, utholdenhetsprestasjon og trøtthet i muskler (Coyle, Coggan, Hopper, & Walters, 1988; J. A. Davis, Vodak, Wilmore, Vodak, & Kurtz, 1976; Ivy, Withers, Van Handel, Elger, & Costill, 1980).

AT oppstår ved en belastning under VO_{2maks} (Hopker et al., 2011). Hos personer med dårlig fysisk form vil den anaerobe metabolismen starte opp tidligere under en belastningstest enn hos godt trente personer (Epstein et al., 2004; Mancini et al., 1991). AT kan defineres på ulike måter, for eksempel ved bruk av ventilasjonsekvivalentene, laktatmålinger eller v-slope metoden (Cooper & Storer, 2010). Tross ulike terminologier hender det at de brukes om hverandre selv om de kan ha svært ulik betydning (Hopker et al., 2011). En av de mest nøyaktige teknikkene for å identifisere AT er ved bruk av ventilasjonsekvivalenten for O_2 (V_E/VO_2). Da kalles AT for ventilatorisk terskel (VT) (Kenny et al., 2012; Sun, Hansen, Garatachea, Storer, & Wasserman, 2002), og AT vil bli omtalt som VT heretter. Denne teknikken gir et godt estimat til laktat terskel (onset of blood lactate accumulation), og eliminerer behovet for blodprøve (Kenny et al., 2012).

VO_2 , VCO_2 og V_E øker lineært opp til VT (Wassermann et al., 2005). Når intensiteten øker nås et punkt der V_E slutter å øke proporsjonalt med VO_2 (Wassermann et al.,

2005). Dette punktet er VT og finnes ofte på 50-70 % av $VO_{2\text{maks}}$ hos friske personer (Arena et al., 2011; Bisi, Stagni, & Gnudi, 2011; Wasserman, 1987). Rundt denne belastningen starter også laktatkonsentrasjonen å øke i blodet (Kenny et al., 2012). Bikarbonat er hovedbufferen for laktat i muskelen og sluttproduktet i reaksjonen er CO_2 , som skilles ut fra lungene og måles som økt CO_2 fra munnen (Beaver, Wasserman, & Whipp, 1986; Hopker et al., 2011). Den økte CO_2 produksjonen stimulerer kjemoreseptorer som gir beskjed til inspiratorisk senter om å øke ventilasjonen. Derfor reflekterer VT åndedrettsresponsen til økt CO_2 nivå (Kenny et al., 2012). Ventilasjonen øker proporsjonalt med intensiteten opp til VT, deretter vil ventilasjonen øke eksponentielt fordi kroppen prøver å kvitte seg med mer CO_2 (Wasserman, 1987). Hos godt trente personer vil ikke VT bli observert før personen har trent til et nivå som er 10-20 ganger høyere enn hviletilstand (Wasserman, 1987). Hos utrente personer vil derimot terskelen vise seg rundt fire ganger høyere enn hviletilstand, mens det hos pasienter med hjertesykdom kan vise seg allerede ved to ganger hviletilstand (Matsumura et al., 1983; Wasserman et al., 1973).

Som nevnt måles VT ofte ved 50-70 % av $VO_{2\text{maks}}$ (Guazzi et al., 2012). Dette har vist seg å være nyttig i vurdering av tilstedeværelse av både hjerte og lungesykdom (Wassermann et al., 2005). Det er vist at pasientene med en VT på $< 11 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ har høyere risiko for tidlig død (Chicharro, Perez, Vaquero, Lucia, & Legido, 1997; Gitt et al., 2002; Older, Hall, & Hader, 1999; Older, Smith, Courtney, & Hone, 1993).

2.2.4.3 Ventilasjonsekvivalenten for karbondioksid

V_E/VCO_2 er forholdet mellom V_E og CO_2 . De avhenger av hverandre under arbeid fordi respirasjonen reguleres av CO_2 nivået i blodet (Arena, Myers, & Guazzi, 2008). V_E/VO_2 endres raskt etter VT, mens V_E/VCO_2 normalt holder seg stabilt i noen minutter under økende belastning (Sun et al., 2002). Hos personer med kardiovaskulære sykdommer øker forholdet mellom V_E og CO_2 produksjonen under aktivitet i forhold til friske personer. Det betyr at de må ventilere mer for å kvitte seg med samme mengde CO_2 (Ingle et al., 2007). Hoveddelen av studier som er gjort viser at høy V_E/VCO_2 er den kraftigste prognostiske indikatoren for økt risiko for tidlig død (Gitt et al., 2002; Kleber et al., 2000; Koike et al., 2002), og en V_E/VCO_2 verdi over 34 er assosiert med dårlig utfall hos pasienter med hjertesvikt (Chua et al., 1997; Gitt et al., 2002; MacGowan,

Janosko, Cecchetti, & Murali, 1997). Det er vist en 24 måneders overlevelsesrate på 40 % ved en verdi over 34 (Ingle et al., 2007).

For høy V_E/VCO_2 skyldes økt ventilasjon perfusjons mismatch i lungene (Metra, Dei Cas, Panina, & Visioli, 1992; Wada et al., 1993). Dette skjer ved hjertesvikt og ved pulmonal hypertensjon. Personer med kronisk lungesykdom kan også ha økt V_E/VCO_2 , der økt dødrømsventilasjon fører til ventilasjon perfusjons mismatch (Sun et al., 2002; Wasserman, 1997; Wassermann et al., 2005). Det som skjer ved økt V_E/VCO_2 er at effektiviteten av lungegassutvekslingen er redusert som gjør at det må ventileres mer for å kvitte seg med CO_2 . Dette fører til tungpusthet, som blir funnet hos pasienter med sykdom i lungekretsløpet, venstre ventrikkel svikt eller lungesykdommer (Wassermann et al., 2005).

VO_2 ved VT og V_E/VCO_2 kan også benyttes hos pasienter som ikke kan eller er villige til å utføre en maksimal belastningstest (Gitt et al., 2002; Ingle et al., 2007). Det kan forutsi alvorlig kardiovaskulær hjertesvikt og er minst like effektivt som VO_{2maks} (Poggio, Arazi, Giorgi, & Miriuka, 2010).

2.2.5 Kardiorespiratorisk form hos juvenil dermatomyositt pasienter

Tidligere ble pasienter med JDM anbefalt å avstå fra trening fordi det kunne føre til muskelfiberskade, betennelse og økt inflammasjon (Alexanderson & Lundberg, 2012; de Salles Painelli et al., 2009). Nå er dette motbevist både hos pasienter med aktiv og inaktiv sykdom (Maillard et al., 2005). Pasientene vil derimot ofte begrense deltagelse i fysisk aktivitet fordi de kan oppleve sterk treningsintoleranse (Habers, van Brussel, Langbroek-Amersfoort, van Royen-Kerkhof, & Takken, 2012; Takken, Elst, et al., 2003; Takken, van der Net, & Helders, 2005a). Regelmessig trening kan redusere systemisk betennelse og vaskulær reaktivitet, øke muskelmasse, forbedre VO_{2maks} og nevromuskulær funksjon hos pasientene (C. H. Omori et al., 2012). Det er flere treningsstudier har rapportert om forbedring i VO_{2maks} , muskelstyrke, hvilepuls og redusert HF på samme belastning hos pasientgruppen (C. Omori et al., 2010; C. H. Omori et al., 2012; Riisager et al., 2013). Søk i litteraturen viser at det er seks studier som har rapportert VO_{2maks} hos pasienter med JDM (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2013; C. Omori et al., 2010; Takken,

Spermon, et al., 2003). Tre studier har i tillegg studert VT (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002).

Det er funnet en studie som har undersøkt voksne og barn. Det var en oppfølgingsstudie av 36 pasienter med sannsynlig og sikker diagnose med gjennomsnittsalder på 22 (fra 10 til 46) år, median 14 (fra 2 til 36) år etter sykdomsstart. Pasientene med JDM hadde 18 % lavere VO_{2maks} målt i $ml \cdot kg \cdot min^{-1}$ og $l \cdot min^{-1}$ (begge: $p < 0,001$) sammenlignet med kontrollpersoner. VO_{2maks} var lineært assosiert med sykdomsvarighet (Mathiesen et al., 2013). De fem resterende studiene er kun utført på barn (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002; C. Omori et al., 2010; Takken, Spermon, et al., 2003).

Drinkard et al. (2003) gjennomførte CPET på sykkel på 12 barn med stabil sykdom med gjennomsnittsalder 12 (fra 7 til 17) år. Det er ikke oppgitt hvor lenge det er siden pasientene ble diagnostisert. De ble inkludert hvis de hadde hatt stabil sykdom i tre måneder. Pasientene hadde signifikant redusert VO_{2maks} målt i $ml \cdot kg \cdot min^{-1}$ ($p = 0,001$) og VT målt i $ml \cdot kg \cdot min^{-1}$ ($p = 0,001$) i forhold til kontrollpersoner. VT ble funnet ved V-slope metoden (Drinkard et al., 2003). Groen et al. (2010) utførte CPET på sykkel på 13 barn med aktiv sykdom med gjennomsnittsalder på 11 år, det er ikke oppgitt når de ble diagnostisert med sykdommen. Pasientene hadde signifikant redusert VO_{2maks} målt i $ml \cdot kg \cdot min^{-1}$ og VT som % av forventet VO_{2maks} (%) (begge: $p = 0,05$) sammenlignet med kontrollpersoner (Groen et al., 2010). Hicks et al. (2002) undersøkte 14 barn med inaktiv til moderat stabil JDM med en gjennomsnittsalder på 11 (fra 7 til 17) år testet på sykkel. Det var i gjennomsnitt tre måneder (fem måneder til ni år) etter sykdomsutbrudd. Pasientgruppen hadde signifikant redusert VO_{2maks} målt i $ml \cdot kg \cdot min^{-1}$ og VT målt i $ml \cdot kg \cdot min^{-1}$ (begge: $p = 0,001$) i forhold til kontrollgruppen. Det ble ikke funnet sammenheng med sykdomsvarighet og nedsatt kapasitet (Hicks et al., 2002). C. Omori et al. (2010) fulgte et tvillingpar på syv år gjennom en treningsperiode, der den ene var diagnostisert med JDM og den andre frisk. Pasienten med JDM hadde vært syk i fem år. Den friske søsteren hadde bedre målinger på samtlige tester som blant annet innebar VO_{2maks} og VT både ved baseline og etter treningsperioden. Søsteren med JDM viste en sammenlignbar relativ forbedring i alle øvelsene (C. Omori et al., 2010). Takken, Spermon, et al. (2003) har utført den eneste studien som ikke er kontrollert. De

gjennomførte CPET på tredemølle på 15 barn med gjennomsnittsalder 10 (fra 5 til 14) år. De hadde i gjennomsnitt hatt sykdommen i tre år med et standardavvik på 2 år. Pasientgruppen hadde signifikant redusert VO_{2maks} i målt i $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ og $l \cdot min^{-1}$ (begge: $p < 0,01$) i forhold til forventede verdier (Takken, Spermon, et al., 2003).

2.2.5.1 *Årsaker til nedsatt kardiorespiratorisk form i pasientgruppen*

Pasienter med JDM har større risiko for dårlig kardiovaskulær helse på grunn av redusert VO_{2maks} (Riisager et al., 2013). Det er uvisst om redusert VO_{2maks} er forårsaket av en inaktiv livsstil, muskelsvinn etter sykdom eller andre faktorer (Riisager et al., 2013). Den dårlige kardiorespiratoriske formen kan komme av overdreven konsentrasjon av intramuskulær proinflammatoriske cytokiner, den systemiske inflammasjonsprosessen, betennelse i kapillærene i musklene, mangel på fysisk aktivitet, hyperreaktiviteten og de skadelige virkningene av medikamentene (Gualano et al., 2010; Takken, van der Net, Engelbert, Pater, & Helders, 2008). Hos pasienter med den voksne formen for dermatomyositt er det vist redusert kapillærtetthet, nedsatt kapillær muskelfiberratio og kapillærskade. Det vil påvirke oksygentilførselen til musklene og den aerobe kapasiteten (De Visser, Emslie-Smith, & Engel, 1989).

Muskelsvinn og nedgang i kroppsvekt har vært relatert til nedsatt kardiorespiratorisk form (Hicks et al., 2002; Mancini et al., 1992; Palange et al., 1998). Nedgang i muskelstyrke fører til at musklene ikke klarer å ta opp like mye O_2 , samt at inflammasjonen kan føre til en forstyrret perfusjon som påvirker oksygenlevering og den kardiorespiratorisk formen (Takken, Spermon, et al., 2003). Selv når inflammasjonen har gått tilbake, kan den reduserte fysiske formen skyldes irreversibel ødeleggelse av muskelvev (Mathiesen et al., 2013). Det er rapportert at kortikosteroidene er assosiert med muskelsvinn og mindre kapillærtetthet (Horber et al., 1987). Ved kroniske inflammatoriske sykdommer, kan sirkulerende inflammatoriske cytokiner føre til muskelsvinn og tap av muskelmasse, som kan føre til redusert aktivitet, og videre til enda mer tap av muskelmasse og en stillesittende livsstil (Lundberg & Nader, 2008). Aktiv sykdom gjør det umulig for mange å bevege seg, dette kan også være med på å forklare den nedsatte kardiorespiratorisk formen (Mathiesen et al., 2013).

3 Metode

3.1 Design

Det er etablert en kasus-kontroll tverrsnittstudie med norske JDM pasienter diagnostisert fra 1970 til 2006. Tidligere har tverrsnittsundersøkelsen studert forskjellen i blant annet lungefunksjon og muskelstyrke mellom pasienter og kontrollpersoner (Sanner et al., 2010; Sanner et al., 2011). Nå er pasientene testet på nytt, og det er lagt til kardiorespiratorisk form i studien. Bakgrunnen for studien er at det er gjort få kontrollerte studier på lungefunksjon og kardiorespiratorisk form og mer kunnskap om pasientenes fysiske form vil muligens bedre behandlingsopplegget. Hypotesen er at pasientene har redusert lungefunksjon og kardiorespiratorisk form på grunn av nedsatt muskelstyrke. Studien tar for seg omfattende undersøkelser av både pasientene med JDM og kontrollpersoner på Rikshospitalet og Norges idrettshøgskole.

Den foreliggende studien benytter data fra testing av pasienter og kontrollpersoner fra kasus-kontroll tverrsnittstudien. Det er kun lungefunksjonstestene og CPET utført ved Norges idrettshøgskole som blir benyttet. Pasientene ble testet fra august 2013 og det er planlagt testing ut august 2015. Kontrollpersonene ble testet fra januar 2015 og det er planlagt testing ut august 2015. Denne oppgaven har inkludert samtlige pasienter og kontrollpersoner som er testet til og med mars 2015. Det ble testet to pasienter per dag fordi det måtte koordineres med undersøkelse på Rikshospitalet dagen før og lang reisevei for pasientene. Det ble testet så mange som mulig av kontrollpersonene på en dag, da de hadde kortere reisevei og kunne utføre testene på Rikshospitalet en annen dag.

3.2 Deltakere

Samtlige pasienter over 10 år diagnostisert med JDM i Norge ble invitert til å delta i studien. Det ble innkalt 72 pasienter diagnostisert med sannsynlig eller sikker JDM mellom 1970 og 2012. Ved sannsynlig diagnose har pasientene oppfylt tre kriterier og ved sikker diagnose har de oppfylt fire til fem kriterier (Bohan & Peter, 1975a, 1975b; Sanner, 2008). Av de 72 ble 60 identifisert i forbindelse med starten av tverrsnittstudien, og nydiagnostiserte pasienter ble lagt til. Med unntak av syv nye pasienter/kontroller som er lagt til er det samme utvalg som i den første studien. Alle registrerte pasienter med JDM ble funnet via pasientjournaler. De fikk tilsendt et brev

med informasjon om studien. Dersom pasienten ikke responderte på det første brevet, ble det sendt ut et nytt brev. Om det da ikke ble respondert ble kontakten avbrutt. Kontrollpersonene ble spurt om å være med videre. Det ble trukket nye alders og kjønnsmatchede kontrollpersoner til resterende pasienter og kontrollpersonene som ikke ønsket å være med videre. Alle kontrollpersoner ble funnet via norsk folkeregister i Oslo og Akershus. I den foreliggende oppgaven er det inkludert 43 pasienter med JDM, derav 26 kvinner og 17 menn. Det er inkludert 16 kontroller, derav ni kvinner og syv menn. På grunn av tekniske problemer ved testing av noen pasienter, mangler noen variabler på denne gruppen, det varierer hvilke variabler som har falt ut av materialet.

Det ble bedt om skriftlig informert samtykke fra både pasienter (vedlegg 1) og kontrollpersoner (vedlegg 3) før deltakelse i studien. For pasienter mellom 10 og 16 år signerte både foreldre og pasient (vedlegg 2). Studien er godkjent av Regional etisk komité (vedlegg 4). Alle data er anonymisert, hver pasient/kontroll fikk et eget nummer. En mulige etisk utfordring i prosjektet var å utføre tester på barn som kontrollpersoner da det ikke gir en direkte helsegevinst. Men det er en viktig gruppe i og med at sykdommen opptrer i barnealder, og dermed ble det godkjent av Regional etisk komité.

3.3 Utstyr

Høyde og vekt ble målt før test (Seca mod 877, Medical Scales and Measuring Systems, Seca gmbh & co. Tyskland). Lungefunksjon ble målt ved ekspiratoriske flow-volum kurver og diffusjonskapasiteten ble målt ved single breath metoden (MasterScreen, PFT, Jaeger GmbH, Würzburg, Germany). Total lungefunksjon og luftveismotstand ble målt ved hjelp av helkroppspneumografi (Vmax, CareFusion, Hoechberg, Tyskland). EKG (Cardiosoft 12 avlednings EKG utstyr, Marquette, Texas, USA) ble påmontert før testen. Det ble montert på en elektronisk blodtrykksmåler (Suntech Tango +, Suntech Medical Instruments, Inc, Morrisville, US), med en mansjett og mikrofon over arteria brachiales. SpO₂ måler (Nonin 8600 Pulse Oximeter, Nonin Medical Inc, Plymouth, USA) ble festet med en probe på en finger.

Et automatisk ergospirometriutstyr med ”pust i pust” metoden (Jaeger Oxycon Pro, Erich Jaeger, Hoechberg, Tyskland) ble benyttet for å måle VO₂. FP ble koblet til utstyret med en maske (2700 series; Hans Rudolph, Inc.) over nese og munn som var

tilknyttet en ventil (Hans Rudolph Douglas ventil, Hans Rudolph Inc., Kansas City, USA). Testene ble utført på tredemølle (Woodway, ELG 90/200 Sport, Weil am Rhein, Tyskland). Ved laktatmåling ble finger vasket med destillert vann og punktert med en lansett (Accu-Check, Safe-T-Pro Plus, Mannheim, Tyskland). Blod ble samlet i et kapillærrør (Micro haemocrit tubes, Weithelm, Tyskland), og en pipette (YSI modell 1501, Yellow Springs, Ohio, USA) ble brukt til å injisere blodet i laktatanalysatoren (1500 Sport lactate analyzer, YSI Incorporated, Yellow Springs Instruments Company; Ohio, USA).

3.4 Testprosedyrer

I forkant av testene ble det utført antropometriske målinger. Det ble målt høyde og vekt med treningsklær og uten sko. Høyden ble rundet av til nærmeste 0,1 cm. Ved måling av vekt ble beklædningen trukket fra etter vurdering, og målt til nærmeste 0,1 kg. Deretter ble ID-nummer, fødselsdato, kjønn, høyde og vekt lagt inn i programvaren.

3.4.1 Lungefunksjonsundersøkelser

Spirometri, DL_{CO} og helkroppsplythysmografi ble målt før påmontering av utstyret til tredemølletesten. MVV ble målt etter pasienten var koblet til ergospirometeret. Før hver test ble FP informert om testprosedyren. Lungefunksjonsvariablene er oppgitt som prosent av forventet i henhold til referanseverdier (Quanjer et al., 1993).

3.4.1.1 Spirometri

Spirometri testen ble gjennomført i henhold til standardiserte retningslinjer (Miller et al., 2005). Testen ble utført ved at FP satt på en stol med begge beina i gulvet, lett fremoverbøyd og med neseclype på. FP fikk beskjed om å puste vanlig gjennom munnstykket som var koblet til en pneumotach. På klarsignal inhalerte FP maksimalt, for så å puste hardt og fort ut i minimum seks sekunder. På nytt signal fra testleder inhalerte FP helt inn igjen. Det ble utført minimum tre forsøk til det var reproduserbare kurver. Godkjente målinger kjennetegnes ved at ekspirasjonen varer i minimum seks sekunder og minst ett sekund etter opphørt luftstrøm, ikke mer enn 5 % forskjell mellom høyeste og nest høyeste FVC og FEV_1 , samt en spiss topp på flow-volum kurven (Miller et al., 2005). Det beste forsøket ble lagret og FEV_1 , FVC, MEF_{50} og FEV_1/FVC ble notert og benyttet i analysene.

3.4.1.2 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

DL_{CO} ble gjennomført i henhold til standardiserte retningslinjer for "single breath" metoden (Macintyre et al., 2005) på samme utstyr som spirometri målingene. Før utførelse av testen ble individuell Hb lagt inn i programvaren. FP satt på en stol med begge beina i gulvet, lett fremoverbøyd og med neseclupe på. FP fikk beskjed om å puste vanlig, og på signal fra testleder pustet FP litt inn før en bestemt ekshalasjon, deretter en maksimal inhalasjon av en gassblanding bestående av 0,3 % helium eller metan, 0,3 % CO og 21 % O₂ og nitrogen (Macintyre et al., 2005), før FP holdt pusten i ca. 8-10 sekunder så gassblandingen fikk blandet seg med luften som var i lungene. Deretter pustet FP rolig ut. Inspiratorisk VC måtte være over 90 % av FVC for at undersøkelsen ble godkjent. Det ble gjennomført minst to godkjente tester med teknisk korrekt utførelse uten mer enn 10 % avvik mellom testene. Det var fire minutter mellom hvert forsøk for å vaske ut gassen, og det ble utført maksimalt fem forsøk. Fra denne testen ble DL_{CO} og Hb benyttet i de videre analysene.

3.4.1.3 Helkroppsplythysmografi

Testen ble utført ved at FP satt på en stol i helkroppsplythysmografiboksen, og utført i henhold til standardiserte retningslinjer (Coates et al., 1997). Først utførte FP en spirometritest med døren åpen. Deretter ble døren lukket og FP fikk beskjed om å puste vanlig inn i munnstykket med jevnt tidevolum. Da maskinen hadde registrert en stabil funksjonell residual kapasitet, fikk FP beskjed om å legge henda på kinna deretter pese raskt men med jevn frekvens for måling av sRaw. Deretter ble luftveiene hindret ved at en klaff stengte for luften. Dette medførte at FP pustet mot en "vegg", men måtte fortsette med samme pustefrekvens for måling av inspiratorisk og ekspiratorisk trykk. Til slutt ble FP bedt om å gjøre en maksimal inspirasjon og maksimal ekspirasjon. Testen ble gjennomført minst to ganger. Fra denne testen ble TLC, VC, RV og sRaw benyttet i de videre analysene.

3.4.1.4 Maksimal voluntær ventilasjon

Testen ble utført i henhold til gjeldene retningslinjer (Miller et al., 2005), og foregikk ved at FP sto oppreist og startet med å puste vanlig gjennom munnstykket. På signal fra testleder pustet FP så fort, hard og dypt som mulig i 10 sekunder. Maskinen ekstrapolerer deretter fra 10 sekunder til ett minutt ved å multiplisere den oppnådde verdien med seks. Testen ble gjennomført minimum to ganger, og pustefrekvensen

skulle være mellom 75 og 150 pust/min og med maksimal utførelse gjennom hele testen. For å beregne BR i prosent ble følgende formel benyttet: $(MVV - VE_{maks} \cdot 100 / MVV)$ (Forman et al., 2010). Fra denne testen ble MVV og BR benyttet i de videre analysene.

3.4.2 Kardiopulmonal belastningstest

Før belastningstesten ble det påmontert EKG, blodtryksmåler og pulsoksymeter. Før påmontering av EKG-elektroder ble huden skrubbet med og uten sprit og eventuell hårvekst ble fjernet med en engangsbarberhøvel for å sikre god kontakt med huden. Blodtryksmansjetten ble festet på høyre arm og pulsoksymeter på en finger på venstre hånd. Deretter satt FP seg på en krakk på tredemøllen og en maske tilkoblet en ventil ble plassert over FPs nese og munn. Det ble benyttet pust i pust metoden der hvert pust blir analysert for volum og gassammensetning. Denne metoden gir den mest detaljerte profilen på VO_2 ved slutten av testen (Cooper & Storer, 2010).

CPET ble gjennomført i henhold til gjeldende retningslinjer (Guazzi et al., 2012). Riktig protokoll ble valgt og programvaren ble satt i hvilefase i to minutter for å registrere stabile baseline målinger for EKG, BT, HF og oksygenmetning i blodet (Cooper & Storer, 2010). Det ble benyttet en modifisert Balke-protokoll (Balke & Ware, 1959), der FP gikk/løp til utmattelse. Protokollen startet med oppvarming på 4 km/t uten helning i tre minutter. Deretter økte farten til 4,8 km/t, og stigningen økte henholdsvis 2, 3 eller 4 % hvert minutt avhengig av FPs treningstilstand, bakgrunn og klinisk tilstand. Hos de som kom opp til en helningen på 20 % økte farten med 0,5 km/t hvert minutt til utmattelse. Ulik økning ble valgt fordi den optimale totaltiden for testen er 8-12 minutter. En kortere eller lengre testlengde har en tendens til å underestimere VO_{2maks} (Cooper & Storer, 2010). FP ble oppmuntret av forsøkspersonell og lege for å kunne yte maksimalt gjennom testen. Hjerteresponsen ble kontrollert underveis i testen, og det ble registrert oksygenmetning, BT, HF, RER og Borg skala hvert andre minutt, ved avsluttet test og to minutter etter avsluttet test.

Testen ble avsluttet da FP ga kraftig uttrykk for å avslutte testen. Det ble registrert om det var muskulær utmattelse, ventilasjon eller en kombinasjon som førte til at FP måtte stoppe. Det ble tatt en kapillærprøve for bestemmelse av blodlaktat ett minutt etter avsluttet test for å angi grad av anaerobt innslag (Cooper & Storer, 2010).

3.4.2.1 Bearbeiding av data

Avflatning av VO_2 er hovedkriteriet for å kalle verdien VO_{2maks} , men det har vist seg at få personer oppnår det i løpet av en ramp protokoll (Edwardsen et al., 2013). Hos voksne ble VO_{2maks} vurdert ut fra hjelpekriteriene $RER_{maks} \geq 1,10$ og blodlaktat $\geq 7,0 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ for kvinner og $RER_{maks} \geq 1,10$ og blodlaktat $\geq 9,0$ for menn (Edwardsen, Hem, & Anderssen, 2014). Hos barn er hjelpekriteriene $HF_{maks} \geq 200 \text{ slag} \cdot \text{min}^{-1}$, $RER \geq 1,00$ eller laktat $\geq 6,0 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ benyttet (Barker & Armstrong, 2011).

BR ble beregnet i prosent etter formelen: $MVV - VE_{maks} \cdot 100 / MVV$. For å bestemme VT ble V_E/VO_2 plottet mot tiden og satt på det laveste bunnpunktet på V_E/VO_2 kurven før det begynte å stige (Wasserman, 1987). V_E/VCO_2 ble registrert med laveste verdi før det begynte å stige (Cooper & Storer, 2010). O_2 -puls ble beregnet etter formelen: $VO_{2maks} (\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}) / HF_{maks} (\text{slag} \cdot \text{min}^{-1})$.

Fra CPET ble VO_{2maks} målt i $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ og $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, O_2 -puls, V_E , V_E/VO_2 , V_E/VCO_2 og VO_2 ved VT målt i $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ og $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ benyttet i de statistiske analysene. Samtlige resultater fra pasientene med JDM ble sammenlignet med kontrollpersoner. VO_{2maks} ble i tillegg sammenlignet med referansematerialet for barn (Pettersen & Fredriksen, 2003) og voksne (Edwardsen et al., 2013).

3.5 Statistikk

SPSS (IBM SPSS Statistics 21) ble benyttet til statistiske analyser og Microsoft Excel for Mac 2011 (versjon 14.4.3) ble benyttet til figurer. Deskriptiv statistikk er presentert som gjennomsnitt og standardavvik (SD). Uavhengig t-test er benyttet for å undersøke forskjell mellom pasientene med JDM og kontrollpersonene på lungefunksjonsvariablene og CPET variablene. Resultatene er presentert med gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Signifikansnivå er satt til 5 %, ($p < 0,05$). Data er presentert i tabeller og figurer.

4 Resultat

4.1 Karakteristikk av deltakere

Førtitre pasienter med JDM ble inkludert i undersøkelsen. Av disse gjennomførte 43 pasienter tilfredsstillende spirometrimålinger, 40 pasienter DL_{CO}, 40 pasienter helkroppsplythymografitestene, 36 pasienter CPET og 25 pasienter er inkludert i MVV og BR målingene. Frafall i målingene hos pasientene skyldes både tekniske problemer med utstyret, to oppfylte ikke kriteriene for godkjent VO_{2maks} og tre klarte ikke MVV teknikken. Alle 16 kontrollpersonene fullførte godkjente lungefunksjonstester og CPET, utenom en MVV måling. Denne FP er ekskludert ved beregning av BR. Deskriptive resultater for pasientgruppen og kontrollgruppen er vist i tabell 4.1.1. Det var ikke forskjeller i alder, vekt, høyde eller kroppsmasseindeks mellom pasientene og kontrollpersonene.

Tabell 4.1.1: Alder (år), vekt (kg), høyde (cm) og kroppsmasseindeks (KMI) for juvenile dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene, totalt og fordelt på kvinner og menn.

	JDM pasienter			Kontrollpersoner		
	Totalt	Kvinner	Menn	Totalt	Kvinner	Menn
Antall	43	26	17	16	9	7
Alder (år)	28,1 ± 11,9	26,5 ± 10,9	30,6 ± 13,1	35,3 ± 15,1	32,9 ± 16,4	38,4 ± 13,8
Vekt (kg)	67,5 ± 15,9	64,6 ± 14,7	71,9 ± 17,1	72,0 ± 14,5	63,4 ± 8,1	82,9 ± 13,7
Høyde (cm)	168,7 ± 10,6	166,3 ± 7,9	172,3 ± 13,1	174,3 ± 9,2	169,1 ± 6,5	181,1 ± 7,8
KMI	23,6 ± 4,6	23,4 ± 5,1	24,0 ± 3,9	23,6 ± 3,7	22,2 ± 2,6	25,4 ± 4,2

Oppgitt i gjennomsnitt ± standardavvik (SD).

4.2 Lungefunksjon

Pasientene med JDM hadde signifikant lavere FVC ($p = 0,033$), TLC ($p = 0,041$), VC ($p = 0,043$) og DL_{CO} ($p = 0,041$) målt i prosent av forventet sammenlignet med kontrollpersonene. De hadde 13,2 % lavere DL_{CO} sammenlignet med forventede verdier (Quanjer et al., 1993) (tabell 4.2.1).

Tabell 4.2.1: Forskjell i lungefunksjonsvariablene forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV_1), forsert vitalkapasitet (FVC), forholdet mellom FEV_1 og FVC (FEV_1/FVC), maksimal ekspiratorisk flow ved 50 % av FVC (MEF_{50}), diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO}), total lungekapasitet (TLC), vitalkapasitet (VC), reservevolum (RV) og maksimal voluntær ventilasjon (MVV), målt i prosent av forventet (%), samt luftveismotstand (sRaw) mellom juvenil dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene.

	Lungefunksjon			
	n	JDM pasienter	n	Kontrollpersoner
FEV_1 (%)	43	99,3 (96,1-102,6)	16	104,6 (97,4-111,8)
FVC (%)	43	101,7 (96,9-104,6)	16	109,7 * (101,5-117,8)
FEV_1/FVC (%)	43	101,2 (99,0-104,3)	16	99,0 (94,9-103,1)
MEF_{50} (%)	43	92,3 (85,3-99,4)	16	89,2 (73,7-104,7)
DL_{CO} (%)	43	86,8 (82,9-90,8)	16	94,8 * (84,6-104,9)
TLC (%)	43	99,1 (95,2-103,1)	16	106,3 * (101,0-111,5)
VC (%)	43	98,4 (94,2-102,6)	16	108,1 * (100,1-116,0)
RV (%)	43	104,7 (92,8-116,7)	16	109,1 (97,1-121,2)
sRaw	43	0,78 (0,68-0,89)	16	0,75 (0,65-0,85)
MVV (%)	25	124,3 (111,2-137,4)	15	133,4 (116,1-150,6)

Viser gjennomsnitt og konfidensintervall.

* signifikant forskjell mellom pasientene med JDM og kontrollpersonene ($p < 0,05$)

n = antall

4.3 Oksygenopptak

Det var ingen signifikant forskjell i VO_{2maks} målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$ eller $ml \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ mellom pasientgruppen og kontrollgruppen (tabell 4.3.1). Pasientene hadde i gjennomsnitt 92,0 % av forventet VO_{2maks} målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$, og 95,3 % av forventet VO_{2maks} målt i $ml \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, og dermed normale verdier i forhold til referansemateriale (Edvardsen et al., 2013; Pettersen & Fredriksen, 2003). Det var signifikant forskjell mellom pasientgruppen og kontrollgruppen i VT målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$ ($p = 0,017$), men normal VT målt i $ml \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (tabell 4.3.1). Det var ingen signifikante forskjeller i hjelpekriterievariablene RER_{maks} , blodlaktat, HF_{maks} eller Borg skala mellom pasientene og kontrollpersonene (tabell 4.3.2).

Tabell 4.3.1: Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks} målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$ og $ml \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), oksygenpuls (O_2 -puls), ventilasjon (V_E), ventilasjonsekvivalenten for oksygen (V_E/VO_2), ventilasjonsekvivalenten for karbondioksid (V_E/VCO_2), oksygenopptak ved ventilatorisk terskel (VO_2 ved VT) og pustereserve målt i prosent (BR %) hos juvenil dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene.

Kardiopulmonal belastningsundersøkelse				
	n	JDM pasienter	n	Kontrollpersoner
VO_{2maks} ($l \cdot \text{min}^{-1}$)	36	2,74 (2,4-3,0)	16	3,06 (2,6-3,6)
VO_{2maks} ($ml \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	36	41,4 (37,7-45,1)	16	42,8 (37,9-47,8)
O_2 -puls (ml/slag^{-1})	36	15,5 (13,36-15,72)	16	17,3 (14,41-20,28)
V_{Emaks} (l/min)	35	104,7 (92,9-116,4)	16	119,0 (101,3-136,7)
V_E/VO_2	36	22,7 (21,7-23,6)	16	22,8 (21,4-24,3)
V_E/VCO_2	36	26,6 (25,6-27,6)	16	27,4 (25,8-29,1)
VO_2 på VT ($l \cdot \text{min}^{-1}$)	36	1,55 (1,39-1,70)	16	1,70 * (1,43-1,96)
VO_2 på VT ($ml \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	36	22,7 (21,0-24,4)	16	24,6 (21,4-27,8)
BR (%)	25	23,1 (18,8-27,4)	15	24,0 (18,5-29,5)

Viser gjennomsnitt og konfidensintervall.

* signifikant forskjell mellom pasientene med JDM og kontrollpersonene ($p < 0,05$)

n = antall

Tretten pasienter hadde lavere BR enn 20 %. Av disse lå tolv pasienter mellom 15-20 %. En 15 år gammel pasient hadde BR på 3,5 %, men resterende verdier var normale. Det var ingen som hadde en V_E/VCO_2 verdi over 34, seks pasienter hadde en verdi mellom 30,0 og 31,7. Det var ingen pasienter med en VO_2 ved VT < 11 ml·kg⁻¹·min⁻¹. En pasient hadde VT på 12,5 ml·kg⁻¹·min⁻¹.

Tabell 4.3.2: Maksimal hjertefrekvens (HF_{maks}), blodlaktat (mmol·l⁻¹), maksimal respiratorisk utvekslingsratio (RER_{maks}), Borg skala₆₋₂₀ og antall godkjente maksimale oksygenopptakstester (VO_{2maks} tester) for juvenil dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene.

	Maksimale verdier for hjelpekriterievariabler			
	n	JDM pasienter	n	Kontrollpersoner
HF_{maks} (slag·min ⁻¹)	34	186,2 (181,3-191,1)	16	182,9 (174,9-190,8)
Blodlaktat (mmol·l ⁻¹)	31	7,5 (6,9-8,1)	15	7,1 (6,3-8,0)
RER_{maks}	36	1,22 (1,19-1,25)	16	1,23 (1,19-1,28)
Borg skala ₆₋₂₀	29	18,1 (17,6-18,5)	15	18,1 (17,6-18,5)
Godkjente VO_{2maks} tester	38	36/38	16	16/16

Viser gjennomsnitt og konfidensintervall.
n = antall

5 Diskusjon

5.1 Hovedresultater

Hensikten med studien var å undersøke om pasienter med JDM har lavere lungefunksjon og kardiorespiratorisk form enn friske kontrollpersoner. Pasientene hadde signifikant lavere FVC, TLC, VC og DL_{CO} målt i prosent av forventet sammenlignet med kontrollpersonene. De hadde 13,2 % lavere DL_{CO} sammenlignet med forventede verdier (Quanjer et al., 1993) (tabell 4.2.1). Det var ingen signifikant forskjell i VO_{2maks} mellom pasientgruppen og kontrollgruppen (tabell 4.3.1) og VO_{2maks} var ikke redusert i forhold til forventede verdier (Edwardsen et al., 2013; Pettersen & Fredriksen, 2003). Det var signifikant forskjell mellom pasientgruppen og kontrollgruppen i VO₂ ved VT målt i l·min⁻¹ (tabell 4.3.1).

5.2 Metodediskusjon

5.2.1 Styrker

En styrke ved den foreliggende studien er at det er en kontrollert studie (Laake, Olsen, & Benestad, 2008). Pasientgruppen og kontrollgruppen gjennomgikk de samme testene på Rikshospitalet og Norges idrettshøgskole. Deltakernes motivasjon og innsats var god, og det var kun to pasienter som utførte en submaksimal test. Testmetodene var like hos pasientene og kontrollpersonene, testene ble utført i samme rekkefølge, og det ble benyttet standardiserte, valide og reliable testprosedyrer (Coates et al., 1997; Guazzi et al., 2012; Macintyre et al., 2005; Miller et al., 2005) hvilket er en stor styrke ved studien. Det ble benyttet samme testutstyr på pasientgruppen og kontrollgruppen. Oxycon Pro gassanalysatoren har en målenøyaktighet på ± 3 % (Polar Med AS, Haslum), og god reliabilitet og validitet (Foss & Hallen, 2005). Det ble benyttet fire testledere i prosjektet som gjennomgikk samme opplæring og fulgte standardiserte prosedyrer.

Det er rapportert et høyere aktivitetsnivå i urbane enn i rurale strøk, og det er flere fysisk aktive i noen bydeler i Oslo enn i de nordlige fylkene både for barn og voksne (Heyerdahl, Aamodt, Nordhagen, & Hovengen, 2012; Søgaaard, Bø, Klungland, & Jacobseb, 2000). Kontrollpersonene er rekruttert fra Oslo og Akershus, mens pasientene

er fra hele landet. Kontrollpersonene lå derimot rundt 100 % av forventet i VO_{2maks} målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$ og $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, og dermed ligger de rundt normalbefolkningen.

5.2.2 Svakheter

Samtlige pasienter diagnostisert med JDM i Norge (Bohan & Peter, 1975a, 1975b) ble invitert til å delta i hovedstudien, hvorav pasientene og kontrollpersonene som ble testet før utgangen av mars 2015 er inkludert i den foreliggende studien. Dette tilsvarer 43 inkluderte av totalt 71 inviterte pasienter. Dette kan ha påvirket resultatene, da kun ca. 60 % av pasientene som takket ja til å delta er inkludert. Det er kun inkludert 16 kontrollpersoner på grunn av tidsperspektivet for masteroppgaven. Men det er derimot ikke signifikante forskjeller mellom pasientgruppen og kontrollgruppen i alder, kjønn, høyde, vekt eller kroppsmasseindeks. Men det er nær signifikant forskjell i alder ($p = 0,06$) og høyde ($p = 0,06$). Ulik høyde kan komme av at det er overvekt av kvinner i pasientgruppen men i kontrollgruppen er det omtrent like mange menn og kvinner. Menn har normalt større lunger og høyere VO_{2maks} enn kvinner så dette kan ha påvirket resultatet totalt. Pasienten ble testet to påfølgende dager, mens kontrollpersonene ble testet på to uavhengige dager. Dette kan ha medført at pasientene hadde muskulær trøtthet fra dagen før som kontrollpersonene unngikk.

5.3 Diskusjon av lungefunksjon

Søk i litteraturen viser at det er fem studier som har undersøkt lungefunksjonen hos pasienter med JDM (Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2014; Pouessel et al., 2013; Sanner et al., 2011; Trapani et al., 2001). Denne oppgaven er basert på studien til Sanner et al. (2011). De har undersøkt lungefunksjon og det er benyttet samme testprosedyrer som i den foreliggende studien, men testene er utført på henholdsvis Ullevål sykehus (2011) og Norges idrettshøgskole (2015) med ulike testledere. Med unntak av syv nydiagnostiserte pasienter/kontrollpersoner er det samme utvalget benyttet i begge studiene. Man kunne således anta at resultatene samsvarer i de to studiene selv om pasientene har blitt eldre. Sanner et al. (2011) har oppgitt absoluttverdier og ikke prosent av forventet, og ut fra de statistiske analysene ser det ikke ut til at det er korrigert for alder, høyde og kjønn, hvilket er en svakhet i Sanner et al. (2011) sin studie. I den foreliggende studien ble det valgt å presentere lungefunksjonsresultatene i prosent av forventet for eliminere ulikheter ved alder, høyde og kjønn ved sammenligning av gruppene.

5.3.1 Spirometri

Resultatene i den foreliggende studien viste at pasientene hadde signifikant redusert FVC målt i prosent av forventet sammenlignet med kontrollgruppen. Det var ingen forskjell i FEV₁, FEV₁/FVC eller MEF₅₀ målt i prosent av forventet mellom gruppene. I forhold til forventede verdier lå pasientene på ca. 100 % i FEV₁, FVC, FEV₁/FVC og MEF₅₀, derav ingen under 20 % av forventede verdier (tabell 4.2.1). Det kan dermed se ut til at pasientene har normal lungefunksjon. Forskjellen i FVC mellom pasientgruppen og kontrollgruppen vil si at pasientene har mindre størrelse på lungene enn kontrollpersonene.

Det er to studier som har studert barn og voksne (Mathiesen et al., 2014; Sanner et al., 2011). I studien til Sanner et al. (2011) var både FEV₁ og FVC signifikant lavere hos pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, men det ble ikke funnet forskjell i FEV₁/FVC (Sanner et al., 2011). Det ble ikke funnet redusert FEV₁ i den foreliggende studien. Funnet til Sanner et al. (2011) kommer muligens av at de har sammenlignet absoluttverdiene, kontrollgruppen i denne studien var for liten til å fange opp forskjellene, ulike testledere kan ha virket inn på målingene eller pasientene har blitt eldre og muligens fått bedre lungefunksjon fordi de har mindre aktiv sykdom enn før. Det kan også være en konsekvens av at pasientene i den foreliggende studien har en høyere gjennomsnittsalder, samt at Sanner et al. (2011) har inklusjonskriteriet fra og med syv år, mens det i den foreliggende studien er fra og med ti år. Mathiesen et al. (2014) rapporterer om normale verdier i FEV₁, FVC og FEV₁/FVC hos 82 % av pasientene sammenlignet med referansematerialet når pasientene med restriktiv lungesykdom er ekskludert fra analysen. Åtte prosent hadde restriktiv lungefunksjon og det var sammenheng mellom restriktive lungeverdier og sykdomsaktivitet (Mathiesen et al., 2014). Normal lungefunksjon sammenlignet med forventede verdier samsvarer med resultatene i den foreliggende studien. Det er mulig resultatet hadde vært annerledes hos Mathiesen et al. (2014) om pasientene med restriktiv lungesykdom var inkludert i sammenligningen.

To av de tre studiene som kun er utført på barn er sammenlignet med annet referansematerialet enn den foreliggende oppgaven og har manglende resultater på gruppenivå for hver lungefunksjonsvariabel. Begge studiene rapporterer om nedsatt

lungefunksjon (Pouessel et al., 2013; Trapani et al., 2001), men det er vanskelig å sammenligne med denne studien da det ikke er oppgitt resultater på gruppenivå. Grunnen til at disse studiene (Pouessel et al., 2013; Trapani et al., 2001) viser nedsatt lungefunksjon kan komme av at de er gjort på barn. Det er kort tid siden de ble diagnostisert og de har trolig mer aktiv sykdom enn voksne. Den tredje studien som er utført på barn viser ikke signifikant forskjell i FVC eller FEV₁/FVC mellom pasienter og kontrollpersoner (Hicks et al., 2002), det kan muligens være et resultat av at de har benyttet absoluttverdier og det er derfor ikke justert for alder, kjønn og høyde i sammenligningen.

I de tidligere studiene konkluderes det med at pasientene har restriktiv lungefunksjon og at dette kan være en konsekvens av lungesykdommer, svakhet i respirasjonsmuskler, kalsinose i brystveggen eller pleural sykdom (Pachman & Cooke, 1980; Sanner et al., 2010; Trapani et al., 2001; Woo, 2009). Dette er sannsynlige da lungefunksjonen ikke kan bedres med trening, men kan reduseres ved ulike sykdomstilstander (Bassett & Howley, 2000; Johnson et al., 1992; McKenzie, 2012), kalsinose i brystveggen kan føre til redusert funksjon i respirasjonsmuskulene (Woo, 2009) og det er vist at pasienter med JDM har nedsatt respirasjonsstyrke (Pouessel et al., 2013). Det er ikke tegn til obstruktiv lungesykdom (Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2014; Sanner et al., 2011).

Resultatene i den foreliggende oppgaven viser ikke redusert lungefunksjon, kun redusert FVC i forhold til kontrollgruppen, men ikke redusert FVC i forhold til forventede verdier. Redusert FVC kan tyde på restriktiv lungefunksjon (Wassermann et al., 2005), men reduksjonen i denne studien er derimot for liten til å konkludere med at pasientene har restriktiv lungefunksjon. Det kan være flere årsaker til redusert FVC sammenlignet med kontrollgruppen men ikke sammenlignet med referansematerialet. Det kan for eksempel komme av liten kontrollgruppe eller at det er flere kvinner enn menn i pasientgruppen og like mange kvinner og menn i kontrollgruppen, samt flere barn i pasientgruppen enn kontrollgruppen. Kvinner og barn har normalt mindre lunger enn menn, som kan påvirke FVC resultatet. Det er også en mulighet at det er en konsekvens av lungesykdom, svakhet i respirasjonsmuskler eller kalsinose som tidligere studier referer til (Pachman & Cooke, 1980; Sanner et al., 2010; Trapani et al., 2001; Woo, 2009).

5.3.2 Helkroppsplythsmografi

Resultatene i denne oppgaven viser signifikant redusert TLC og VC i prosent av forventet hos pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det er ikke funnet forskjell i RV eller sRaw. Sammenlignet med forventede verdier ligger pasientene på ca. 100 % av forventet i TLC, VC og RV (tabell 4.2.1). Redusert TLC og VC betyr at pasientene har lavere lungevolum enn kontrollpersonene. Dette stemmer overens med redusert FVC fra spirometrimålingen.

To studier har rapportert resultater fra helkroppsplythsmografi (Pouessel et al., 2013; Sanner et al., 2011). Sanner et al. (2011) rapporterte om signifikant redusert TLC og VC hos pasientene sammenlignet med kontrollpersonene. Det var 26 % av pasientene mot 9 % av kontrollpersonene som hadde redusert TLC, det er ikke oppgitt hvor mange som hadde redusert VC (Sanner et al., 2011). Som nevnt tidligere er det benyttet omtrent det samme utvalget og testprosedyrer i den foreliggende studien og det er derfor naturlig at resultatene samsvarer. Pouessel et al. (2013) målte TLC og VC og rapporterte om reduserte spirometriverdier hos 76 % av pasientene i forhold til referansematerialet. De har derimot ikke spesifisert i resultatene hvilke spirometriverdier de referer til, resultatene er ikke oppgitt på gruppenivå og de har ikke oppgitt hvilket referansematerialet de har benyttet (Pouessel et al., 2013). Det er derfor vanskelig å sammenligne resultatene med den foreliggende studien.

Forklaringen på hvorfor pasientene har redusert TLC og VC kan være samme forklaring som den reduserte FVC verdien. Redusert TLC og VC er ikke et resultat av høyt RV, da RV ligger innenfor forventede verdier i den foreliggende studien. I tillegg har Sanner et al. (2011) funnet sammenheng mellom interstitiell lungesykdom, kalsinose i brystveggen, andre luftveissykdommer og redusert TLC og VC (Sanner et al., 2011). Dette kan overføres til den foreliggende studien.

5.3.3 Maksimal voluntær ventilasjon og pustereserve

I denne studien var det ingen forskjell i MVV målt i prosent av forventet eller BR målt i prosent mellom pasientene med JDM og kontrollgruppen. Pasientene lå 24,3 % over forventede verdier i MVV (tabell 4.2.1). Disse resultatene motbeviser at pasientene har redusert funksjon i respirasjonsmusklene.

Gjennom litteratursøk er det kun funnet en studie som har oppgitt MVV og BR. Den er utført på barn. Hicks et al. (2002) fant ingen signifikant forskjell i MVV målingene, men i motsetning til våre resultater rapporterer de om signifikant høyere BR hos pasientene i forhold til kontrollgruppen. Pasientene hadde en gjennomsnittlig BR på 54 %, og kontrollpersonene 35 % (Hicks et al., 2002). Ofte har personer med obstruktiv eller restriktiv lungesykdom, respiratorisk muskelsvakhet eller redusert brystvegg ført til redusert ventilatorisk kapasitet og da en lav BR (Wassermann et al., 2005). Ut fra teorien og tidligere studier som viser nedsatt lungefunksjon og muskelsvakhet, vil det tilsi at pasienter med JDM har nedsatt BR og ikke økt som ble observert av Hicks et al. (2002), eller normal (20-40 %) som ble funnet i denne studien.

5.3.4 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

Pasientgruppen hadde signifikant redusert DL_{CO} sammenlignet med kontrollgruppen, og lå 13,2 % under forventede verdier (tabell 4.2.1). Reduksjonen er liten i forhold til forventede verdier, men kan tyde på at diffusjonskapasiteten for O_2 fra lungene over i blodet er noe redusert.

Sanner et al. (2011) observerte signifikant redusert DL_{CO} hos pasientene sammenlignet med kontrollpersoner, selv når røykere ble ekskludert. Det var 49 % av pasientene og 9 % av kontrollpersonene som viste reduserte verdier (Sanner et al., 2011). Trapani et al. (2001) fant i likhet med Sanner et al. (2011), samt den foreliggende studien, reduserte DL_{CO} verdier og konkluderer med at DL_{CO} er den mest svekkede av lungefunksjonsvariablene (Trapani et al., 2001). I motsetning fant ikke Pouessel et al. (2013) redusert DL_{CO} i forhold til forventede verdier. Under 80 % av forventet verdi ble regnet som redusert verdi (Pouessel et al., 2013). De har dessverre ikke oppgitt hvilket referansemateriale de har benyttet.

Det er flere mulige forklaringer på hvorfor pasienter med JDM har redusert DL_{CO} , både strukturelle og funksjonelle egenskaper kan påvirke kapasiteten (Macintyre et al., 2005). Det er tidligere vist at pasientene har hatt alveolær skade som har påvirket DL_{CO} (Prahalad et al., 2005) og det er funnet antinukleært antistoff som korrelerer med bindevevssykdom og som er assosiert med redusert verdi hos pasientene (Trapani et al., 2001). Dersom diffusjonen er nedsatt til tross for normalt lungevolum, kan det være et tegn på lungesykdom (Pellegrino et al., 2005). Det kan indikere en endring i den

alveolære membranen (Sandler, 1990), eller en pulmonal vaskulær sykdom (Steen et al., 1992). Det er vanskelig å konkludere med om pasientene i denne studien har tegn til lungesykdom da DL_{CO} og lungevolumene er redusert hos pasientene i forhold til kontrollpersonene. Men ved sammenligning med forventede verdier er derimot lungevolumene normale og DL_{CO} noe redusert.

5.4 Diskusjon av kardiorespiratorisk form

Gjennom litteratursøk er det funnet seks studier som har rapportert VO_{2maks} hos pasienter med JDM (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2013; C. Omori et al., 2010; Takken, Spermon, et al., 2003). Av disse har tre rapportert VT (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002). Fire av studiene har belastet pasientene på ergometersykkel (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2013) og to har brukt tredemølle (C. Omori et al., 2010; Takken, Spermon, et al., 2003). Belastning på tredemølle er rapportert å gi 8-10 % høyere VO_{2maks} verdier sammenlignet med belastning på sykkel (Fairshter et al., 1983; Wassermann et al., 2005), noe som medfører at resultatene ikke umiddelbart kan sammenlignes opp mot hverandre.

5.4.1 Maksimalt oksygenopptak

Det var ingen signifikant forskjell i VO_{2maks} mellom pasientgruppen og kontrollgruppen i den foreliggende studien (tabell 4.3.1). Sammenlignet med nylig publiserte referanseverdier for voksne (Edvardsen et al., 2013) og noe eldre referanseverdier for barn (Pettersen & Fredriksen, 2003) viser det i gjennomsnitt kun 8,0 % redusert VO_{2maks} målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$, og 4,7 % redusert VO_{2maks} mål i $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Med andre ord, norske pasienter med JDM kan synes å ha et normalt VO_{2maks} .

Resultatene i denne studien samsvarer derimot ikke med tidligere publiserte studier. Det er tidligere funnet signifikant redusert VO_{2maks} målt i $\text{ml} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ hos pasienter med JDM sammenlignet med kontrollpersoner (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002; C. Omori et al., 2010). Videre er det rapportert om redusert VO_{2maks} målt i $\text{ml} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ og $l \cdot \text{min}^{-1}$ sammenlignet med forventede verdier (Mathiesen et al., 2013; Takken, Spermon, et al., 2003).

Det kan være flere årsaker til at pasientene i den foreliggende studien er funnet sprekere enn andre. Fire av de fem studiene er kun gjort på barn, og det er mulig at pasientene var sykere i disse studiene eller at sykdommen ikke hadde stabilisert seg like godt som hos voksne. En studie utførte tester på barn med aktiv sykdom (Groen et al., 2010). Det er også lenger tid siden pasientene i den foreliggende studien ble diagnostisert enn pasientene i studien som er utført på voksne og barn (Mathiesen et al., 2013). En annen årsak kan være av at pasientene i tidligere studier ikke har blitt presset til utmattelse under testen og dermed ikke oppnådd VO_{2maks} . Studien det er sammenlignet med har benyttet forholdsvis ”snille” kriterier for oppnådd VO_{2maks} . Det er ikke benyttet avflatning av VO_2 . I studien som er utført på voksne og barn er det benyttet RER over 1,00 (Mathiesen et al., 2013), hos barn er det benyttet 1,00 (Takken, Spermon, et al., 2003), og over 1,10 (Hicks et al., 2002). I tre studier er det ikke oppgitt hvilke kriterier som er brukt (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; C. Omori et al., 2010). Det ble ikke funnet forskjell i HF_{maks} , RER_{maks} , laktat eller Borgskala ved avsluttet test mellom gruppene i denne undersøkelsen. Det tilsier at gruppene har tatt seg like mye ut. I motsetning til våre resultater er det funnet signifikant lavere HF_{maks} hos pasientene i forhold til kontrollpersonene i tre andre studier (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002), så kriteriene kan ha vært for lave eller de har avsluttet testen for tidlig. Det er imidlertid vanskelig å vurdere da to av studiene ikke har oppgitt RER_{maks} i resultatene (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010). I studiene der kriterieresultatene er oppgitt, oppgir samtlige en RER_{maks} over 1,10 (Hicks et al., 2002; Mathiesen et al., 2013; Takken, Spermon, et al., 2003), som også er benyttet i den foreliggende studien (Barker & Armstrong, 2011; Edvardsen et al., 2014). Kontrollgruppen i denne studien ligger rundt forventede verdier (Edvardsen et al., 2013; Pettersen & Fredriksen, 2003), så det er ikke sannsynlig at kontrollgruppen er for svak. Mathiesen et al. (2013) rapporterte at 12 pasienter ikke ville ha på maske for måling av gassutveksling derfor er VO_{2maks} estimert ut i fra en formel (Mathiesen et al., 2013). Dette kan også ha påvirket resultatet i deres studie.

I de studiene som viser signifikant redusert VO_{2maks} diskuteres flere patofysiologiske mekanismer som årsak til nedsatt funksjon. Herav nevnes overdreven konsentrasjon av intramuskulære proinflammatoriske cytokiner, den systemiske inflammasjonsprosessen, betennelse i kapillærene i musklene, mangel på fysisk aktivitet og de skadelige

virkningene av medikamentene (Gualano et al., 2010; Takken et al., 2008). Det er vist signifikant sammenheng mellom nedsatt VO_{2maks} og nedsatt muskelstyrke som kan tyde på perifere begrensninger for VO_{2maks} (Mathiesen et al., 2013). Det diskuteres om kapillær ødeleggelse kan føre til forstyrret muskelperfusjon med nedsatt oksygentilførsel (Feldman et al., 2008; Nagaraju et al., 2006) og som i tillegg til muskelsvakhet kan forklare redusert VO_{2maks} (Takken, Spermon, et al., 2003).

Både respirasjonssystemet, sirkulasjonssystemet og skjelettmusklene kan være begrensende for VO_{2maks} (Bassett & Howley, 2000). Det er hovedsakelig hjertets SV som er hovedbegrensningen hos friske personer, og 70-85 % er linket til MV (Bassett & Howley, 2000). I denne oppgaven er det ikke funnet forskjell i O_2 -puls, som er en indikator på SV, mellom pasientene og kontrollpersonene (tabell 4.3.1). Det tyder på at SV ikke er begrensende for pasientgruppen.

Flertallet av pasientene oppga at det var musklene som stoppet dem fra videre belastning. Både lungevolumet og muskelstyrken er redusert hos pasientene (Batthish & Feldman, 2011; Hilario et al., 2000; Sanner et al., 2010). Men siden de selv rapporterer om dårlig muskelstyrke, og ikke selv mener at lungene begrenser dem, er det sannsynlig at muskelstyrken er mer redusert enn lungefunksjonen. VO_{2maks} er et godt mål på den kardiovaskulære helsen fordi en reduksjon er relatert til økt risiko for diabetes, metabolsk syndrom og økt dødelighet (Franklin & McCullough, 2009; Levine, 2008). Medisinene pasientene bruker kan øke risikoen for kardiovaskulære sykdommer (Eimer et al., 2011), perioder med aktiv sykdom kan føre til inaktivitet (Ramanan & Feldman, 2002) og de har lavere muskelstyrke (Batthish & Feldman, 2011; Hilario et al., 2000) som kan føre til redusert VO_{2maks} (Bassett & Howley, 2000; Mancini et al., 1992; Palange et al., 1998). Et normalt VO_2 krever intakt skjelettmuskulatur i tillegg til velfungerende hjertekarsystem og lunger (Sullivan, Knight, Higginbotham, & Cobb, 1989). Det er derfor positivt at pasientene i den foreliggende studien har normal kardiorespiratorisk form fordi det senker risikoen for kardiovaskulære sykdommer og tidlig død.

5.4.2 Ventilatorisk terskel

Pasientene med JDM hadde signifikant lavere VT målt i $l \cdot \text{min}^{-1}$ sammenlignet med kontrollgruppen i den foreliggende oppgaven. Det er derimot ikke forskjell når VT er

målt i $\text{ml}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$. Dette kan komme av at det ikke er korrigert for vekt når det er oppgitt som $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$, dermed kan forskjellen komme av ujevne grupper, med flere damer i forhold til menn og dermed lavere gjennomsnittsvekt i pasientgruppen i forhold til kontrollgruppen.

Tre kontrollerte studier har undersøkt VT hos barn med JDM (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002), hvor to studier har beregnet VT ut fra v-slope metoden (Drinkard et al., 2003; Hicks et al., 2002), og en har benyttet V_E/VO_2 metoden (Groen et al., 2010), i likhet med denne oppgaven. De to studiene som har benyttet v-slope metoden rapporterer om signifikant lavere VO_2 ved VT målt i $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ hos pasientene (Drinkard et al., 2003; Hicks et al., 2002). Dette er ikke i samsvar med resultatene i den foreliggende studien. Drinkard et al. (2003) og Hicks et al. (2002) rapporterer også om redusert $VO_{2\text{maks}}$, som kan ha en sammenheng med lavere VT. Ulikt resultat i forhold til den foreliggende studien kan komme av at pasientene er yngre enn i denne studien og dermed i en mer aktiv periode av sykdommen, eller det kan komme av ulik fremgangsmåte for å finne VT. Groen et al. (2010) har brukt V_E/VO_2 metoden og fant signifikant forskjell i VT i % av forventet $VO_{2\text{maks}}$, men ikke i VT i % av $VO_{2\text{maks}}$ (Groen et al., 2010). Dette er vanskelig å sammenligne med den foreliggende studien da det er oppgitt i % av forventet $VO_{2\text{maks}}$, og det ikke er oppgitt om det er brukt verdier fra $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ eller $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Hos pasienter med den voksne formen for dermatomyositt er det vist redusert kapillærtetthet, nedsatt kapillær muskelfiberratio og kapillærskade som påvirker oksygentilførselen til musklene og $VO_{2\text{maks}}$ (De Visser et al., 1989). Dette kan også være tilfellet hos pasienter med JDM, hvor det er vist at VT er redusert (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002). Den perifere sirkulasjonen er påvirket, og selv ved lav treningsintensitet vil oksygentilførselen til kapillærene i musklene være svekket (Drinkard et al., 2003; Groen et al., 2010; Hicks et al., 2002). Submaksimal måling av VO_2 har vist seg å være nyttig i vurdering av tilstedeværelse av både hjerte og lungesykdom (Wassermann et al., 2005). Personer med hjertesykdom har lavere VO_2 verdier ved VT enn friske personer (Wasserman, 1987). Det er vist at pasienter med en VT på $< 11 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ har økt risiko for tidlig død (Chicharro et al., 1997; Gitt et al., 2002; Older et al., 1999; Older et al., 1993). I den foreliggende undersøkelsen var det

ingen som hadde en $VT < 11 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Det var derimot en pasient med $12,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ og dette var sammen med en pasient med en verdi på $14,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ de eneste under $15 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. De lave verdiene kan muligens tyde på en begynnende sykdom i det kardiovaskulære systemet hos disse pasientene (Matsumura et al., 1983; Wassermann et al., 2005).

5.4.3 Ventilasjonsekivalenten for karbondioksid

Det er ingen tidligere studier som har vurdert V_E/VCO_2 hos pasienter med JDM så vidt meg bekjent. Resultatene i den foreliggende studien viste ingen signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollpersonene, og det var ingen pasienter som hadde en V_E/VCO_2 verdi over 34 som er assosiert med dårlig utfall hos pasienter med hjertesvikt og assosiert med økt dødelighet (Chua et al., 1997; Gitt et al., 2002). Den høyeste V_E/VCO_2 verdien som ble registrert i den foreliggende studien var 31,7. Seks pasienter hadde en verdi mellom 30,0 og 31,7, men de skilte seg ikke ut fra kontrollpersonene. Det var en pasient som ble testet submaksimalt som hadde høy V_E/VCO_2 og lav VT. Selv om verdiene ikke var over og under de kritiske grensene, kan denne pasienten muligens ha begynnende sykdom i det kardiovaskulære systemet (Sun et al., 2002; Wassermann et al., 2005).

Når effektiviteten av lungegassutvekslingen er redusert må det ventileres mer for å kvitte seg med CO_2 . Dette vil føre til økt funksjonsdyspnoe, og sees hos pasienter med sykdom i lungekretsløpet, hjertesvikt eller hos enkelte lungesykdommer (pulmonal hypertensjon) (Wassermann et al., 2005). Det er tidligere vist venstre ventrikkeldysfunksjon hos pasienter med JDM (Schwartz et al., 2011; Trapani et al., 2001), og det er rapportert ulike lungesykdommer (Fathi et al., 2007; Kobayashi et al., 2003; Prahald et al., 2005). Til tross for dette viser resultatene i denne oppgaven ingen signifikant økt V_E/VCO_2 i forhold til kontrollpersoner og ingen verdier over 34 og således ikke tegn til overnevnte sykdommer.

6 Konklusjon

Norske pasienter med juvenil dermatomyositt har nedsatt diffusjonskapasitet sammenlignet med kontrollgruppen og referanseverdier. Pasientene har nedsatt lungevolum sammenlignet med kontrollgruppen, men normal lungefunksjon og lungevolum sammenlignet med forventede verdier. Pasientene har normal kardiorespiratorisk form (VO_{2maks}).

Referanser

- Alexanderson, H., & Lundberg, I. E. (2012). Exercise as a therapeutic modality in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*, 24(2), 201-207. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834f19f5
- Andersen, P., & Henriksson, J. (1977). Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J Physiol*, 270(3), 677-690.
- Arena, R., & Cahalin, L. P. (2014). Evaluation of cardiorespiratory fitness and respiratory muscle function in the obese population. *Prog Cardiovasc Dis*, 56(4), 457-464. doi: 10.1016/j.pcad.2013.08.001
- Arena, R., Guazzi, M., Myers, J., Grinnen, D., Forman, D. E., & Lavie, C. J. (2011). Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*, 5(2), 281-293. doi: 10.1586/ers.11.4
- Arena, R., Myers, J., & Guazzi, M. (2008). The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev*, 13(2), 245-269. doi: 10.1007/s10741-007-9067-5
- Arena, R., Myers, J., & Guazzi, M. (2010). The future of aerobic exercise testing in clinical practice: is it the ultimate vital sign? *Future Cardiol*, 6(3), 325-342. doi: 10.2217/fca.10.21
- Arena, R., & Sietsema, K. E. (2011). Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*, 123(6), 668-680. doi: 10.1161/circulationaha.109.914788
- Astrand, P. O., Cuddy, T. E., Saltin, B., & Stenberg, J. (1964). CARDIAC OUTPUT DURING SUBMAXIMAL AND MAXIMAL WORK. *J Appl Physiol*, 19, 268-274.
- Balke, B., & Ware, R. W. (1959). An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U S Armed Forces Med J*, 10(6), 675-688.
- Barker, A. R., & Armstrong, N. (2011). Exercise testing elite young athletes. *Med Sport Sci*, 56, 106-125. doi: 10.1159/000320642

- Bassett, D. R., Jr., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*, 32(1), 70-84.
- Batthish, M., & Feldman, B. M. (2011). Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*, 13(3), 216-224. doi: 10.1007/s11926-011-0167-9
- Beaver, W. L., Wasserman, K., & Whipp, B. J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol (1985)*, 60(6), 2020-2027.
- Bhambhani, Y., Norris, S., & Bell, G. (1994). Prediction of stroke volume from oxygen pulse measurements in untrained and trained men. *Can J Appl Physiol*, 19(1), 49-59.
- Bingham, A., Mamyrova, G., Rother, K. I., Oral, E., Cochran, E., Premkumar, A., . . . Rider, L. G. (2008). Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)*, 87(2), 70-86. doi: 10.1097/MD.0b013e31816bc604
- Bisi, M. C., Stagni, R., & Gnudi, G. (2011). Automatic detection of maximal oxygen uptake and ventilatory threshold. *Comput Biol Med*, 41(1), 18-23. doi: 10.1016/j.compbiomed.2010.11.001
- Bohan, A., & Peter, J. B. (1975a). Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*, 292(7), 344-347. doi: 10.1056/nejm197502132920706
- Bohan, A., & Peter, J. B. (1975b). Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*, 292(8), 403-407. doi: 10.1056/nejm197502202920807
- Borsboom, G. J., Van Pelt, W., & Quanjer, P. H. (1993). Pubertal growth curves of ventilatory function: relationship with childhood respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*, 147(2), 372-378. doi: 10.1164/ajrccm/147.2.372
- Brown, V. E., Pilkington, C. A., Feldman, B. M., & Davidson, J. E. (2006). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)*, 45(8), 990-993. doi: 10.1093/rheumatology/kel025
- Bucci, G., & Cook, C. D. (1961). STUDIES OF RESPIRATORY PHYSIOLOGY IN CHILDREN. VI. LUNG DIFFUSING CAPACITY, DIFFUSING CAPACITY OF THE PULMONARY MEMBRANE AND PULMONARY CAPILLARY

BLOOD VOLUME IN CONGENITAL HEART DISEASE. *J Clin Invest*, 40(8 Pt 1-2), 1431-1441. doi: 10.1172/jci104374

- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, 100(2), 126-131.
- Castro, T. C., Terreri, M. T., Szejnfeld, V. L., Len, C., Fonseca, A. S., & Hilario, M. O. (2005). Bone mineral density of Brazilian girls with juvenile dermatomyositis. *Braz J Med Biol Res*, 38(2), 309-313. doi: /S0100-879x2005000200020
- Chalmers, A., Sayson, R., & Walters, K. (1982). Juvenile dermatomyositis: medical, social and economic status in adulthood. *Can Med Assoc J*, 126(1), 31-33.
- Chicharro, J. L., Perez, M., Vaquero, A. F., Lucia, A., & Legido, J. C. (1997). Lactic threshold vs ventilatory threshold during a ramp test on a cycle ergometer. *J Sports Med Phys Fitness*, 37(2), 117-121.
- Chua, T. P., Ponikowski, P., Harrington, D., Anker, S. D., Webb-Peploe, K., Clark, A. L., . . . Coats, A. J. (1997). Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 29(7), 1585-1590.
- Coates, A. L., Peslin, R., Rodenstein, D., & Stocks, J. (1997). Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J*, 10(6), 1415-1427.
- Constantin, T., Ponyi, A., Orban, I., Molnar, K., Derfalvi, B., Dicso, F., . . . Danko, K. (2006). National registry of patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies in Hungary--clinical characteristics and disease course of 44 patients with juvenile dermatomyositis. *Autoimmunity*, 39(3), 223-232. doi: 10.1080/08916930600622819
- Cooper, C. B., & Storer, T. W. (2010). *Exercise testing and interpretation: A practical approach* United States of America: Cambridge University Press, New York
- Coyle, E. F., Coggan, A. R., Hopper, M. K., & Walters, T. J. (1988). Determinants of endurance in well-trained cyclists. *J Appl Physiol* (1985), 64(6), 2622-2630.
- Dahl, H. A., & Rinvik, E. (2009). *Menneskets funksjonelle anatomi*. Cappelen Akademisk Forlag

- Davis, J. A., Vodak, P., Wilmore, J. H., Vodak, J., & Kurtz, P. (1976). Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J Appl Physiol*, *41*(4), 544-550.
- Davis, W. R., Halls, J. E., Offiah, A. C., Pilkington, C., Owens, C. M., & Rosendahl, K. (2011). Assessment of active inflammation in juvenile dermatomyositis: a novel magnetic resonance imaging-based scoring system. *Rheumatology (Oxford)*, *50*(12), 2237-2244. doi: 10.1093/rheumatology/ker262
- de Salles Painelli, V., Gualano, B., Artioli, G. G., de Sa Pinto, A. L., Bonfa, E., Lancha Junior, A. H., & Lima, F. R. (2009). The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev*, *8*(5), 355-359. doi: 10.1016/j.autrev.2008.11.008
- De Visser, M., Emslie-Smith, A. M., & Engel, A. G. (1989). Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other structural changes in muscle. *J Neurol Sci*, *94*(1-3), 181-192.
- Dempsey, J. A., Johnson, B. D., & Saupe, K. W. (1990). Adaptations and limitations in the pulmonary system during exercise. *Chest*, *97*(3 Suppl), 81s-87s.
- DeVries, H. A. (1988). *Physiology of Exercise*. Dubuque, Iowa: Wm. C. Brown Publishers.
- Dickey, B. F., & Myers, A. R. (1984). Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*, *14*(1), 60-76.
- Drinkard, B. E., Hicks, J., Danoff, J., & Rider, L. G. (2003). Fitness as a determinant of the oxygen uptake/work rate slope in healthy children and children with inflammatory myopathy. *Can J Appl Physiol*, *28*(6), 888-897.
- Edwardsen, 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: 10.1371/journal.pone.0085276
- Edwardsen, E., Scient, C., 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
- Eimer, M. J., Brickman, W. J., Seshadri, R., Ramsey-Goldman, R., McPherson, D. D., Smulevitz, B., . . . Pachman, L. M. (2011). Clinical status and cardiovascular

- risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*, 159(5), 795-801. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.05.015
- Epstein, S. K., Freeman, R. B., Khayat, A., Unterborn, J. N., Pratt, D. S., & Kaplan, M. M. (2004). Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl*, 10(3), 418-424. doi: 10.1002/lt.20088
- Fairshter, R. D., Walters, J., Salness, K., Fox, M., Minh, V. D., & Wilson, A. F. (1983). A comparison of incremental exercise tests during cycle and treadmill ergometry. *Med Sci Sports Exerc*, 15(6), 549-554.
- Fathi, M., Lundberg, I. E., & Tornling, G. (2007). Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*, 28(4), 451-458. doi: 10.1055/s-2007-985666
- Faulkner, J. A., Kollias, J., Favour, C. B., Buskirk, E. R., & Balke, B. (1968). Maximum aerobic capacity and running performance at altitude. *J Appl Physiol*, 24(5), 685-691.
- Feldman, B. M., Rider, L. G., Reed, A. M., & Pachman, L. M. (2008). Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet*, 371(9631), 2201-2212. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60955-1
- Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., . . . Bazzarre, T. (2001). Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 104(14), 1694-1740.
- Forman, D. E., Myers, J., Lavie, C. J., Guazzi, M., Celli, B., & Arena, R. (2010). Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgrad Med*, 122(6), 68-86. doi: 10.3810/pgm.2010.11.2225
- Foss, O., & Hallen, J. (2005). Validity and stability of a computerized metabolic system with mixing chamber. *Int J Sports Med*, 26(7), 569-575. doi: 10.1055/s-2004-821317
- Franklin, B. A., & McCullough, P. A. (2009). Cardiorespiratory fitness: an independent and additive marker of risk stratification and health outcomes. *Mayo Clin Proc*, 84(9), 776-779. doi: 10.1016/s0025-6196(11)60486-2
- Gitt, A. K., Wasserman, K., Kilkowski, C., Kleemann, T., Kilkowski, A., Bangert, M., . . . Senges, J. (2002). Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency

identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*, 106(24), 3079-3084.

- Gjerset, A., Haugen, K., & Holmstad, P. (2009). *Treningslære*. Oslo: Gyldendal Undervisning.
- Groen, W. G., Hulzebos, H. J., Helders, P. J., & Takken, T. (2010). Oxygen uptake to work rate slope in children with a heart, lung or muscle disease. *Int J Sports Med*, 31(3), 202-206. doi: 10.1055/s-0029-1243644
- Gualano, B., Sa Pinto, A. L., Perondi, B., Leite Prado, D. M., Omori, C., Almeida, R. T., . . . Silva, C. A. (2010). Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 9(8), 569-573. doi: 10.1016/j.autrev.2010.04.001
- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., . . . Myers, J. (2012). EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, 126(18), 2261-2274. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946
- Guven, M., Gholve, P. A., Blyakher, A., & Widmann, R. F. (2007). Juvenile dermatomyositis with bilateral progressive knee flexion contracture. *Clin Orthop Relat Res*, 464, 238-241. doi: 10.1097/BLO.0b013e3181257119
- Habers, E. A., van Brussel, M., Langbroek-Amersfoort, A. C., van Royen-Kerkhof, A., & Takken, T. (2012). Design of the muscles in motion study: a randomized controlled trial to evaluate the efficacy and feasibility of an individually tailored home-based exercise training program for children and adolescents with juvenile dermatomyositis. *BMC Musculoskelet Disord*, 13, 108. doi: 10.1186/1471-2474-13-108
- Harrison, T. R., & Pilcher, C. (1930). STUDIES IN CONGESTIVE HEART FAILURE: II. The Respiratory Exchange During and After Exercise. *J Clin Invest*, 8(3), 291-315. doi: 10.1172/jci100265
- Heyerdahl, N., Aamodt, G., Nordhagen, R., & Hovengen, R. (2012). Overvekt hos barn - hvilken betydning har bosted? . *Tidsskr Nor Legerforen* 2012; 132:1080 – 3.
- Hicks, J. E., Drinkard, B., Summers, R. M., & Rider, L. G. (2002). Decreased aerobic capacity in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 47(2), 118-123.

- Hilario, M. O., Yamashita, H., Lutti, D., Len, C., Terreri, M. T., & Lederman, H. (2000). Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: the value of magnetic resonance imaging in the detection of muscle involvement. *Sao Paulo Med J*, *118*(2), 35-40.
- Hopker, J. G., Jobson, S. A., & Pandit, J. J. (2011). Controversies in the physiological basis of the 'anaerobic threshold' and their implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. *Anaesthesia*, *66*(2), 111-123. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06604.x
- Horber, F. F., Hoopeler, H., Scheidegger, J. R., Grunig, B. E., Howald, H., & Frey, F. J. (1987). Impact of physical training on the ultrastructure of midhigh muscle in normal subjects and in patients treated with glucocorticoids. *J Clin Invest*, *79*(4), 1181-1190. doi: 10.1172/jci112935
- Howley, E. T., Bassett, D. R., Jr., & Welch, H. G. (1995). Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*, *27*(9), 1292-1301.
- Huber, A. M. (2009). Juvenile dermatomyositis: advances in pathogenesis, evaluation, and treatment. *Paediatr Drugs*, *11*(6), 361-374. doi: 10.2165/11310550-000000000-00000
- Huber, A. M., Lang, B., LeBlanc, C. M., Birdi, N., Bolaria, R. K., Malleson, P., . . . Feldman, B. M. (2000). Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, *43*(3), 541-549. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<541::aid-anr9>3.0.co;2-t
- Huemer, C., Kitson, H., Malleson, P. N., Sanderson, S., Huemer, M., Cabral, D. A., . . . Petty, R. E. (2001). Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis--evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol*, *28*(3), 610-615.
- Ingle, L., Goode, K., Carroll, S., Sloan, R., Boyes, C., Cleland, J. G., & Clark, A. L. (2007). Prognostic value of the VE/VCO₂ slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure. *Int J Cardiol*, *118*(3), 350-355. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.07.105
- Ivy, J. L., Withers, R. T., Van Handel, P. J., Elger, D. H., & Costill, D. L. (1980). Muscle respiratory capacity and fiber type as determinants of the lactate threshold. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *48*(3), 523-527.
- Johnson, B. D., Saupe, K. W., & Dempsey, J. A. (1992). Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol (1985)*, *73*(3), 874-886.

- Karaca, N. E., Aksu, G., Yeniay, B. S., & Kutukculer, N. (2006). Juvenile dermatomyositis with a rare and remarkable complication: sinus bradycardia. *Rheumatol Int*, 27(2), 179-182. doi: 10.1007/s00296-006-0191-7
- Katzmarzyk, P. T., & Janssen, I. (2004). The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Can J Appl Physiol*, 29(1), 90-115.
- Kenny, W. L., Wilmore, J. H., & Costill, D. L. (2012). *Physiology of Sport and Exercise*. United States of America Human Kinetics.
- Kleber, F. X., Vietzke, G., Wernecke, K. D., Bauer, U., Opitz, C., Wensel, R., . . . Glaser, S. (2000). Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*, 101(24), 2803-2809.
- Kobayashi, I., Yamada, M., Takahashi, Y., Kawamura, N., Okano, M., Sakiyama, Y., & Kobayashi, K. (2003). Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)*, 42(2), 371-374.
- Koike, A., Itoh, H., Kato, M., Sawada, H., Aizawa, T., Fu, L. T., & Watanabe, H. (2002). Prognostic power of ventilatory responses during submaximal exercise in patients with chronic heart disease. *Chest*, 121(5), 1581-1588.
- Lee, S. W., Park, M. C., Park, Y. B., & Lee, S. K. (2008). E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17(3), 195-201. doi: 10.1177/0961203307087303
- Levine, B. D. (2008). .VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol*, 586(1), 25-34. doi: 10.1113/jphysiol.2007.147629
- Linton, D. M., & Gilon, D. (2002). Advances in noninvasive cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth*, 5(2), 141-148.
- Lundberg, I. E., & Nader, G. A. (2008). Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 4(11), 597-604. doi: 10.1038/ncprheum0929
- Laake, P., Olsen, B. R., & Benestad, H. B. (2008). *Forskning i medisjon og biofag* Gyldendal Akademiske

- MacGowan, G. A., Janosko, K., Cecchetti, A., & Murali, S. (1997). Exercise-related ventilatory abnormalities and survival in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 79(9), 1264-1266.
- Macintyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., van der Grinten, C. P., Brusasco, V., . . . Wanger, J. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*, 26(4), 720-735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905
- Maillard, S. M., Jones, R., Owens, C. M., Pilkington, C., Woo, P. M., Wedderburn, L. R., & Murray, K. J. (2005). Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 53(4), 558-564. doi: 10.1002/art.21332
- Mancini, D. M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L. H., Jr., & Wilson, J. R. (1991). Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 83(3), 778-786.
- Mancini, D. M., Walter, G., Reichel, N., Lenkinski, R., McCully, K. K., Mullen, J. L., & Wilson, J. R. (1992). Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*, 85(4), 1364-1373.
- Manlhiot, C., Liang, L., Tran, D., Bitnun, A., Tyrrell, P. N., & Feldman, B. M. (2008). Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology (Oxford)*, 47(4), 526-529. doi: 10.1093/rheumatology/ken038
- Marie, I., Hatron, P. Y., Hachulla, E., Wallaert, B., Michon-Pasturel, U., & Devulder, B. (1998). Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol*, 25(7), 1336-1343.
- Mathiesen, P. R., Buchvald, F., Nielsen, K. G., Herlin, T., Friis, T., & Nielsen, S. (2014). Pulmonary function and autoantibodies in a long-term follow-up of juvenile dermatomyositis patients. *Rheumatology (Oxford)*, 53(4), 644-649. doi: 10.1093/rheumatology/ket380
- Mathiesen, P. R., Orngreen, M. C., Vissing, J., Andersen, L. B., Herlin, T., & Nielsen, S. (2013). Aerobic fitness after JDM--a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*, 52(2), 287-295. doi: 10.1093/rheumatology/kes232

- Matsumura, N., Nishijima, H., Kojima, S., Hashimoto, F., Minami, M., & Yasuda, H. (1983). Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation*, *68*(2), 360-367.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2001). *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- McCann, L. J., Juggins, A. D., Maillard, S. M., Wedderburn, L. R., Davidson, J. E., Murray, K. J., & Pilkington, C. A. (2006). The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)--clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford)*, *45*(10), 1255-1260. doi: 10.1093/rheumatology/ke1099
- McKenzie, D. C. (2012). Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise. *Br J Sports Med*, *46*(6), 381-384. doi: 10.1136/bjsports-2011-090824
- Mendez, E. P., Lipton, R., Ramsey-Goldman, R., Roettcher, P., Bowyer, S., Dyer, A., & Pachman, L. M. (2003). US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum*, *49*(3), 300-305. doi: 10.1002/art.11122
- Metra, M., Dei Cas, L., Panina, G., & Visioli, O. (1992). Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol*, *70*(6), 622-628.
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, *26*(2), 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
- Nagaraju, K., Rider, L. G., Fan, C., Chen, Y. W., Mitsak, M., Rawat, R., . . . Lundberg, I. E. (2006). Endothelial cell activation and neovascularization are prominent in dermatomyositis. *J Autoimmune Dis*, *3*, 2. doi: 10.1186/1740-2557-3-2
- Nordbotten, G. L. N. (2006). *Barns fysiske utvikling. Hvordan stimulere barns fysiske utvikling?* . Kristiansand, Norway Høyskoleforlaget
- Older, P., Hall, A., & Hader, R. (1999). Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest*, *116*(2), 355-362.

- Older, P., Smith, R., Courtney, P., & Hone, R. (1993). Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest*, *104*(3), 701-704.
- Oliveira, R. B., Myers, J., Araujo, C. G., Abella, J., Mandic, S., & Froelicher, V. (2009). Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *16*(3), 358-364. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283292fe8
- Omori, C., Prado, D. M., Gualano, B., Sallum, A. M., Sa-Pinto, A. L., Roschel, H., . . . Silva, C. A. (2010). Responsiveness to exercise training in juvenile dermatomyositis: a twin case study. *BMC Musculoskelet Disord*, *11*, 270. doi: 10.1186/1471-2474-11-270
- Omori, C. H., Silva, C. A., Sallum, A. M., Rodrigues Pereira, R. M., Luciade Sa Pinto, A., Roschel, H., & Gualano, B. (2012). Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *64*(8), 1186-1194. doi: 10.1002/acr.21684
- Pachman, L. M. (2002). Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am*, *28*(3), 579-602, vii.
- Pachman, L. M., Abbott, K., Sinacore, J. M., Amoruso, L., Dyer, A., Lipton, R., . . . Ramsey-Goldman, R. (2006). Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*, *148*(2), 247-253. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.032
- Pachman, L. M., & Cooke, N. (1980). Juvenile dermatomyositis: a clinical and immunologic study. *J Pediatr*, *96*(2), 226-234.
- Pachman, L. M., Hayford, J. R., Chung, A., Daugherty, C. A., Pallansch, M. A., Fink, C. W., . . . Hochberg, M. C. (1998). Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*, *25*(6), 1198-1204.
- Pachman, L. M., Lipton, R., Ramsey-Goldman, R., Shamiyeh, E., Abbott, K., Mendez, E. P., . . . Borzy, M. (2005). History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Research Registry. *Arthritis Rheum*, *53*(2), 166-172. doi: 10.1002/art.21068
- Palange, P., Forte, S., Onorati, P., Paravati, V., Manfredi, F., Serra, P., & Carlone, S. (1998). Effect of reduced body weight on muscle aerobic capacity in patients with COPD. *Chest*, *114*(1), 12-18.

- Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., . . . Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, *26*(5), 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
- Pettersen, S. A., & Fredriksen, P. M. (2003). Hvordan uttrykke aerob kapasitet hos barn og unge? . *Tidsskr Nor Lægeforen nr. 22, 2003; 123: 3203–5*.
- Poggio, R., Arazi, H. C., Giorgi, M., & Miriuka, S. G. (2010). Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J*, *160*(6), 1004-1014. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.037
- Pouessel, G., Deschildre, A., Le Bourgeois, M., Cuisset, J. M., Catteau, B., Karila, C., . . . Tillie-Leblond, I. (2013). The lung is involved in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Pulmonol*, *48*(10), 1016-1025. doi: 10.1002/ppul.22742
- Powers, S. K., Lawler, J., Dempsey, J. A., Dodd, S., & Landry, G. (1989). Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO₂ max. *J Appl Physiol (1985)*, *66*(6), 2491-2495.
- Prahalad, S., Bohnsack, J. F., Maloney, C. G., & Leslie, K. O. (2005). Fatal acute fibrinous and organizing pneumonia in a child with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*, *146*(2), 289-292. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.09.023
- Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R., & Yernault, J. C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, *16*, 5-40.
- Ramanan, A. V., & Feldman, B. M. (2002). Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*, *14*(6), 658-662.
- Rastogi, D., Bhalani, K., Hall, C. B., & Isasi, C. R. (2014). Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents. *Ann Am Thorac Soc*, *11*(5), 744-752. doi: 10.1513/AnnalsATS.201311-403OC
- Ravelli, A., Trail, L., Ferrari, C., Ruperto, N., Pistorio, A., Pilkington, C., . . . Martini, A. (2010). Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *62*(1), 63-72. doi: 10.1002/acr.20015

- Riisager, M., Mathiesen, P. R., Vissing, J., Preisler, N., & Orngreen, M. C. (2013). Aerobic training in persons who have recovered from juvenile dermatomyositis. *Neuromuscul Disord*, 23(12), 962-968. doi: 10.1016/j.nmd.2013.09.002
- Romer, L. M., & Dempsey, J. A. (2006). Effects of exercise-induced arterial hypoxaemia on limb muscle fatigue and performance. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33(4), 391-394. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04361.x
- Sallum, A. M., Kiss, M. H., Sachetti, S., Resende, M. B., Moutinho, K. C., Carvalho Mde, S., . . . Marie, S. K. (2002). Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 60(4), 889-899.
- Saltin, B., Henriksson, J., Nygaard, E., Andersen, P., & Jansson, E. (1977). Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci*, 301, 3-29.
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., & Haug, E. (2010). *Menneskets fysiologi* Gyldendal Akademisk.
- Sandler, M. (1990). Is the lung a 'target organ' in diabetes mellitus? *Arch Intern Med*, 150(7), 1385-1388.
- Sanner, H. (2008). Juvenile idiopatiske inflammatoriske myopati. *Norsk Epidemiologi*, 18 (1): 78-82.
- Sanner, H., Kirkhus, E., Merckoll, E., Tollisen, A., Roisland, M., Lie, B. A., . . . Flato, B. (2010). Long-term muscular outcome and predisposing and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: A case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62(8), 1103-1111. doi: 10.1002/acr.20203
- Sanner, H., Aalokken, T. M., Gran, J. T., Sjaastad, I., Johansen, B., & Flato, B. (2011). Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*, 70(1), 86-91. doi: 10.1136/ard.2010.131433
- Schwartz, T., Sanner, H., Gjesdal, O., Flato, B., & Sjaastad, I. (2014). In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis*, 73(10), 1805-1810. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203279

- Schwartz, T., Sanner, H., Husebye, T., Flato, B., & Sjaastad, I. (2011). Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*, 70(5), 766-771. doi: 10.1136/ard.2010.137968
- Sheel, A. W. (2002). Respiratory muscle training in healthy individuals: physiological rationale and implications for exercise performance. *Sports Med*, 32(9), 567-581.
- Singh, S., Suri, D., Aulakh, R., Gupta, A., Rawat, A., & Kumar, R. M. (2014). Mortality in children with juvenile dermatomyositis: two decades of experience from a single tertiary care centre in North India. *Clin Rheumatol*, 33(11), 1675-1679. doi: 10.1007/s10067-014-2747-3
- Stanescu, D., & Veriter, C. (2004). A normal FEV1/VC ratio does not exclude airway obstruction. *Respiration*, 71(4), 348-352. doi: 10.1159/000079638
- Steen, V. D., Graham, G., Conte, C., Owens, G., & Medsger, T. A., Jr. (1992). Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 35(7), 765-770.
- Stewart, W. A., Acott, P. D., Salisbury, S. R., & Lang, B. A. (2003). Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum*, 48(8), 2294-2298. doi: 10.1002/art.11211
- Stocks, J., & Quanjer, P. H. (1995). Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 8(3), 492-506.
- Sullivan, M. J., Knight, J. D., Higginbotham, M. B., & Cobb, F. R. (1989). Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*, 80(4), 769-781.
- Sun, X. G., Hansen, J. E., Garatachea, N., Storer, T. W., & Wasserman, K. (2002). Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(11), 1443-1448. doi: 10.1164/rccm.2202033
- Symmons, D. P., Sills, J. A., & Davis, S. M. (1995). The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol*, 34(8), 732-736.

- Søgaard, A., Bø, K., Klungland, M., & Jacobseb, B. (2000). EN oversikt over norske studier - hvor mye beveger vi oss i fritiden? . *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120:3439 – 46.
- Takken, T., Elst, E., Spermon, N., Helders, P. J., Prakken, A. B., & van der Net, J. (2003). The physiological and physical determinants of functional ability measures in children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 42(4), 591-595.
- Takken, T., Spermon, N., Helders, P. J., Prakken, A. B., & Van Der Net, J. (2003). Aerobic exercise capacity in patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, 30(5), 1075-1080.
- Takken, T., van der Net, J., Engelbert, R. H., Pater, S., & Helders, P. J. (2008). Responsiveness of exercise parameters in children with inflammatory myositis. *Arthritis Rheum*, 59(1), 59-64. doi: 10.1002/art.23250
- Takken, T., van der Net, J., & Helders, P. J. (2005a). Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*, 53(2), 173-177. doi: 10.1002/art.21066
- Takken, T., van der Net, J., & Helders, P. J. (2005b). The reliability of an aerobic and an anaerobic exercise tolerance test in patients with juvenile onset dermatomyositis. *J Rheumatol*, 32(4), 734-739.
- Tosun, A., Serdaroglu, G., Aslan, M. T., Polat, M., Akalin, T., Tekgul, H., & Gokben, S. (2006). Severe juvenile dermatomyositis: two patients complicated with extra musculocutaneous involvement. *Rheumatol Int*, 26(11), 1040-1043. doi: 10.1007/s00296-006-0141-4
- Trapani, S., Camiciottoli, G., Vierucci, A., Pistolesi, M., & Falcini, F. (2001). Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*, 40(2), 216-220.
- Wada, O., Asanoi, H., Miyagi, K., Ishizaka, S., Kameyama, T., Seto, H., & Sasayama, S. (1993). Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. *Am Heart J*, 125(3), 790-798.
- Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F., . . . Viegi, G. (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*, 26(3), 511-522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005

- Wasserman, K. (1987). Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation*, 76(6 Pt 2), Vi29-39.
- Wasserman, K. (1997). Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. *Chest*, 112(4), 1091-1101.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyl, S. N., & Beaver, W. L. (1973). Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*, 35(2), 236-243.
- Wassermann, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Whipp, B. J. (2005). *Exercise Testing and Interpretation: including pathophysiology and clinical applications* (4th ed.). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Weber, G., Kartodihardjo, W., & Klissouras, V. (1976). Growth and physical training with reference to heredity. *J Appl Physiol*, 40(2), 211-215.
- Wenger, H. A., & Bell, G. J. (1986). The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. *Sports Med*, 3(5), 346-356.
- West, J. B. (2008). *Respiratory Physiology: The essentials* USA Lippincott Williams & Williams, a Wolter Kluwer business
- Wolfe, F., Freundlich, B., & Straus, W. L. (2003). Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 30(1), 36-40.
- Woo, P. (2009). Theoretical and practical basis for early aggressive therapy in paediatric autoimmune disorders. *Curr Opin Rheumatol*, 21(5), 552-557. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832f142e
- Yoshioka, M., Okuno, T., & Mikawa, H. (1985). Prognosis and treatment of polymyositis with particular reference to steroid resistant patients. *Arch Dis Child*, 60(3), 236-244.
- Yun, S. J., Lee, J. B., Kim, S. J., Lee, S. C., Won, Y. H., & Kang, H. C. (2006). Calcinosis cutis universalis with joint contractures complicating juvenile dermatomyositis. *Dermatology*, 212(4), 401-403. doi: 10.1159/000092301

Zapletal, A., Samánek, M., & Paul, T. (1987). *Lung function in children and adolescents* Basel, Switzerland: Thür AG Offsetdruck, Pratteln

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

Tabelloversikt

Tabell 4.1.1: Alder (år), vekt (kg), høyde (cm) og kroppsmasseindeks (KMI) for juvenile dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene, totalt og fordelt på kvinner og menn..... 38

Tabell 4.2.1: Forskjell i lungefunksjonsvariablene forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV_1), forsert vitalkapasitet (FVC), forholdet mellom FEV_1 og FVC (FEV_1/FVC), maksimal ekspiratorisk flow ved 50 % av FVC (MEF_{50}), diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO}), total lungekapasitet (TLC), vitalkapasitet (VC), reservevolum (RV) og maksimal voluntær ventilasjon (MVV), målt i prosent av forventet (%), samt luftveismotstand (sRaw) mellom juvenil dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene..... 39

Tabell 4.3.1: Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks} målt i $l \cdot min^{-1}$ og $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$), oksygenpuls (O_2 -puls), ventilasjon (V_E), ventilasjonsekvivalenten for oksygen (V_E/VO_2), ventilasjonsekvivalenten for karbondioksid (V_E/VCO_2), oksygenopptak ved ventilatorisk terskel (VO_2 ved VT) og pustereserve målt i prosent (BR %) hos juvenil dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene..... 40

Tabell 4.3.2: Maksimal hjertefrekvens (HF_{maks}), blodlaktat ($mmol \cdot l^{-1}$), maksimal respiratorisk utvekslingsratio (RER_{maks}), Borg skala₆₋₂₀ og antall godkjente maksimale oksygenopptakstester (VO_{2maks} tester) for juvenil dermatomyositt (JDM) pasientene og kontrollpersonene..... 41

Vedlegg

- Vedlegg 1 Skjema om informert samtykke for voksne med juvenil dermatomyositt
- Vedlegg 2 Skjema om informert samtykke for foresatte med barn med juvenil dermatomyositt
- Vedlegg 3 Skjema om informert samtykke for kontrollpersoner
- Vedlegg 4 Godkjenning fra Regional Etisk Komite

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

”Fysisk utholdenhet ved juvenil dermatomyositt”

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg om å være med i en studie om juvenil dermatomyositt, JDM (revmatisk muskel- og hudbetennelse som starter i barne eller ungdomsår). Vi ønsker å undersøke så mange som mulig over 10 år som har fått denne diagnosen i Norge, også dere som har blitt friske. Noen av dere var med i en lignende studie i 2005-2008, mens andre ikke har vært med før. Ansvarlige for studien er stipendiat og lege Kristin Schjander-Berntsen, overlege PhD Helga Sanner og overlege professor Berit Flatø ved seksjon for Revmatologi, Oslo Universitetssykehus (OUS) – Rikshospitalet.

Tidligere studier av pasienter med juvenil dermatomyositt har vist at de som gruppe har tegn til nedsatt fysisk utholdenhet og muskelstyrke både tidlig og sent i sykdomsforløpet. Resultater fra studien en del av dere var med på, viste at JDM pasientene også hadde beskjedne nedsatt hjerte- og lungekapasitet sammenlignet med friske kontroll personer. Vi ønsker nå i samarbeid med Norges Idrettshøyskole å kartlegge fysisk utholdenhet hos de som har hatt denne sykdommen i minst to år, og undersøke om det er forhold i muskler, hjerte eller lunge som eventuelt begrenser den fysiske utholdenheten.

Hva innebærer studien?

Hvis du takker ja å delta, vil det bli gjort en del tester av deg i forbindelse med en 2-dagers undersøkelse på vår poliklinikk eller dagpost. En del av undersøkelsene vil foregå på Idrettshøyskolen

- Samtale med lege og generell legeundersøkelse.
- Testing av muskelkraft hos fysioterapeut.
- Undersøkelse av små blodkar rundt fingrenes neglsenger med forstørrelsesglass.
- Spørreskjemaer
- Hjerteundersøkelse med ultralyd av hjertet i hvile og mens man sykler, samt EKG.
- ”Pustepøver” (lungefunksjonsundersøkelser)
- Løpetest på tredemølle
- En-fots sparketest (muskelkraft)
- Blodprøver
- Ultralyd av blodkar på hals og en arm.
- 6-minutters gangtest og trappetest.
- MR av lårmuskulatur (i magnetrommel)
- HRCT av lunger og lavdose CT av lår (en slags røntgen undersøkelse)
- Muskelbiopsi av lårmuskulatur (kun for noen utvalgte)

De som bor langt unna, får tilbud om overnatting på vårt pasienthotell samt får dekket reiseutgifter. Du vil få dekt reisen mellom OUS og Norges idrettshøyskole.

Mulige fordeler og ulemper

Ulemper: Det er ingen alvorlig risiko forbundet med undersøkelsene du vil gjennomgå. Blodprøver gir smerte ved stikk. Du kan føle deg utmattet og støl etter fysisk testing. MR-undersøkelse kan for noen oppleves klaustrofobisk. Muskelbiopsi kan svært sjelden gi blødning i muskulatur eller infeksjon og litt nummenhet i huden for en periode.

Fordeler: Du vil få kartlagt din fysiske form, og du vil få en fullstendig undersøkelse av hjerte og lunger. Du vil få tilbakemelding etter undersøkelsene, og vi vil sørge for videre oppfølging ved behov (av fastlege, på lokalsykehus evt. ved OUS). Utover dette vil ikke resultatene være til direkte nytte, for deg, men resultatene fra studien vil kunne bedre forståelse, behandling og oppfølging av de som får sykdommen i fremtiden.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøver tatt av deg og registrert informasjon om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenner opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Informasjonen og prøvene som samles inn vil bli oppbevart frem til 2030, etter det vil de slettes. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Hvis du godkjenner det vil blodprøvene og eventuelt muskelvevsprøven av deg bli fryst ned for senere analyser i en såkalt biobank.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta. Dette vil ikke få konsekvenser for din øvrige behandling ved sykehuset.

Hvis du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side og poster denne i vedlagt frankert konvolutt.

Hvis du samtykker, vil vi kontakte deg, og sammen bli enige om et tidspunkt som passer for deg. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte:

Lege og stipendiat: Kristin Schjander Berntsen

Telefon: 97530849

Mail: Kristin.Schjander.Berntsen@ous-hf.no

Samtykke til deltakelse i studien

Fysisk utholdenhet ved juvenil dermatomyositt

Mitt navn: _____

Jeg har mottatt skriftlig informasjon om studien og er villig til å delta

Jeg vurderer og delta, men ønsker mer informasjon

Oppgi gjerne et telefonnummer vi kan nå deg på: _____

(Deltakers signatur)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Kristin S Berntsen, stipendiat, 08.05.13)

Dersom du har spørsmål til studien, kan du når som helst kontakte:

Stipendiat: Kristin Schjander Berntsen

Telefon: 97530849

Mail: Kristin.Schjander.Berntsen@ous-hf.no

Forespørsel om deltakelse for ditt barn/ungdom i forskningsprosjektet

”Fysisk utholdenhet ved juvenil dermatomyositt”

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg/dere om ditt barn/ungdom (heretter kalt barnet) kan inkluderes i en studie om juvenil dermatomyositt, JDM (revmatisk muskel- og hudbetennelse som starter i barne eller ungdomsårene). Vi ønsker å undersøke så mange som mulig over 10 år som har fått denne diagnosen i Norge, også de som har blitt friske. Noen var med i en lignende studie i 2005-2008, mens andre ikke har vært med før. Ansvarlige for studien er stipendiat og lege Kristin Schjander-Berntsen, overlege PhD Helga Sanner og overlege professor Berit Flatø ved seksjon for Revmatologi, Oslo Universitetssykehus (OUS) – Rikshospitalet.

Tidligere studier av pasienter med juvenil dermatomyositt har vist at de har tegn til nedsatt fysisk utholdenhet og muskelstyrke både tidlig og sent i sykdomsforløpet. Resultater fra studien en del av dere var med på, viste at JDM pasientene hadde beskjedent nedsatt hjerte- og lungekapasitet sammenlignet med friske kontroll personer. Vi ønsker nå å kartlegge fysisk utholdenhet hos de som har hatt denne sykdommen i minst to år, og undersøke om det er forhold i muskler, hjerte eller lunge som eventuelt begrenser den fysiske utholdenheten.

Hva innebærer studien?

Hvis du takker ja til at barnet skal delta, vil det bli gjort en del tester av i forbindelse med en 2-dagers undersøkelse på vår poliklinikk eller dagpost. En del av undersøkelsene vil foregå på Norges Idrettshøyskole som vi samarbeider med.

- Samtale med lege og generell legeundersøkelse.
- Testing av muskelkraft hos fysioterapeut.
- Undersøkelse av små blodkar rundt fingrenes neglsenger med forstørrelsesglass.
- Spørreskjemaer
- Hjerteundersøkelse med ultralyd av hjertet i hvile og mens man sykler, samt EKG.
- ”Pustepøver” (lungefunksjonsundersøkelser)
- Løpetest på tredemølle
- En-fots sparketest (muskelkraft)
- Blodprøver
- Ultralyd av blodkar på hals og en arm.
- 6-minutters gangtest og trappetest.
- MR av lårmuskulatur (i magnettrommel)
- HRCT av lunger og lavdose CT av lår (en slags røntgen undersøkelse)

De som bor langt unna, får tilbud om overnatting på vårt pasienthotell samt får dekket reiseutgifter. Dere vil få dekt reisen mellom OUS og Norges idrettshøyskole.

Mulige fordeler og ulemper

Ulemper: Det er ingen alvorlig risiko forbundet med undersøkelsene. Blodprøver gir smerte ved stikk, men barnet kan få lokalbedøvelse i form av bedøvelseskrem i forkant om ønskelig. Barnet kan føle deg utmattet og støl etter fysisk testing. MR-undersøkelse kan for noen oppleves klaustrofobisk.

Fordeler: Barnet vil få kartlagt sin fysiske form, og få en fullstendig undersøkelse av hjerte og lunger. Dere vil få tilbakemelding etter undersøkelsene, og vi vil sørge for videre oppfølging ved behov (av fastlege, på lokalsykehus evt. ved OUS). Utover dette vil ikke resultatene være til direkte nytte, for deg eller barnet, men resultatene fra studien vil kunne bedre forståelse, behandling og oppfølging av de som får sykdommen i fremtiden.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøver og registrert informasjon om barnet skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter barnet til opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til barnet. Informasjonen og prøvene som samles inn vil bli oppbevart frem til 2030, etter det vil de slettes. Det vil ikke være mulig å identifisere barnet i resultatene av studien når disse publiseres.

Hvis du godkjenner det vil blodprøvene bli fryst ned for senere analyser i en såkalt biobank.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke tilbake samtykket. Dette vil ikke få konsekvenser for den øvrige behandling ved sykehuset.

Hvis du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side og poster denne i vedlagt frankert konvolutt.

Hvis du samtykker, vil vi kontakte deg, og sammen bli enige om et tidspunkt som passer for deg. Dersom det er noen av undersøkelsene du ikke ønsker at barnet ditt skal gjennomføre er det mulighet for tilrettelegging, ta eventuelt kontakt. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte:

Lege og stipendiat: Kristin Schjander Berntsen

Telefon: 97530849

Mail: Kristin.Schjander.Berntsen@ous-hf.no

Samtykke til deltakelse i studien

Fysisk utholdenhet ved juvenil dermatomyositt

Deltakers navn: _____

Foresattes navn: _____

Vi har mottatt skriftlig informasjon og ønsker å delta i undersøkelsen

Vi vurderer å delta, men ønsker mer informasjon

Oppgi gjerne et telefonnummer vi kan nå dere på: _____

Underskrift av foresatt

Underskrift av deltager

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Kristin Schjander Berntsen, stipendiat, 07.05.13)

Dersom du har spørsmål til studien, kan du når som helst kontakte:

Stipendiat: Kristin Schjander Berntsen

Telefon: 97530849

Mail: Kristin.Schjander.Berntsen@ous-hf.no

Forespørsel om å delta som kontrollperson i forskningsprosjektet ”Fysisk utholdenhet ved juvenil dermatomyositt”

Bakgrunn og hensikt

Ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet er vi i gang med en studie der vi sammenligner helsetilstanden til personer fra normalbefolkningen med helsetilstanden til personer som har en revmatisk hud og muskelbetennelse (juvenil dermatomyositt). Ved både å undersøke noen fra normalbefolkningen og noen syke, kan vi se om vi finner forskjeller mellom disse gruppene. Hovedfokuset er fysisk utholdenhet, inkludert muskel, hjerte og lunge funksjon, og studien vil gjøres i samarbeid med Norges Idrettshøyskole.

Ditt navn har blitt tilfeldig trukket ut fra folkeregisteret som en representant for ”normalbefolkningen”. Noen av dere var med på en lignende studie i 2005-2008 og vi ønsker nå å undersøke dere igjen. Andre har ikke vært med tidligere.

Hva innebærer studien?

Hvis du takker ja til å bli med, innebærer det en dags undersøkelse ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet i løpet av 2013-2014. Noen undersøkelser vil foregå på Rikshospitalet og noen ved Norges idrettshøyskole, Følgende undersøkelser vil bli gjort av deg:

- Samtale med lege og generell legeundersøkelse.
- Spørreskjemaer
- Ultralydundersøkelse av hjertet i hvile og mens du sykler liggende (hvile- og stress-EKKO)
- EKG.
- ”Pustepøver” Lungefunksjonsundersøkelser
- Løpetest på tredemølle for å kartlegge utholdenhet, såkalt ergospirometri
- En-fots sparketest (muskelkraft i ett bein)
- Blodprøver
- Ultralyd av blodkar på hals og en arm
- 6-minutters gangtest og trappetest.

Mulige fordeler og ulemper vi vil frakte deg mellom stedene etter behov.

Fordeler: Hvis du ønsker å delta i studien vil du få kartlagt din fysiske kondisjon/utholdenhet med samme apparatur som brukes på idrettshøyskolen, dette kan hjelpe deg til treningsmotivasjon. Du vil også få en grundig undersøkelse av hjerte og lunger og blodkar.

Ulemper: Blodprøver kan gi smerte i form av stikk, men du vil få tilbud lokalbedøvelse i form av EMLA-krem som kan smøres på huden før undersøkelse. Du kan føle deg utmattet og støl etter fysisk testing, og det finnes en svært liten risiko for å falle av tredemøllen under løping. Denne minskes ved at vi støtter deg dersom du er ustø. Vi dekker dessverre ikke tapte inntekt for deg i løpet av undersøkelsesdagen, men dekker frokost og lunsj samt reiseutgifter til og fra undersøkelsessteder.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøver tatt av deg og registrert informasjon om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste og vil kun være tilgjengelig for autorisert personell knyttet til prosjektet. Informasjonen og prøvene som samles inn vil bli ivaretatt frem til 2030, da vil alt materiale slettes. Du vil ikke kunne identifiseres i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dersom det er noen undersøkelser du er usikker på, ta gjerne kontakt.

Hvis du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side og poster denne i vedlagt frankert konvolutt.

Du vil da få tilsendt ytterligere informasjon om når undersøkelse finner sted, og hva du skal ha med.

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte:

Stipendiat: Kristin Schjander Berntsen

Telefon: 97530849

Mail: Kristin.Schjander.Berntsen@ous-hf.no

Samtykke til deltakelse i studien

”Fysisk utholdenhet ved juvenil dermatomyositt”

Mitt navn: _____

Jeg har mottatt skriftlig informasjon om studien og er villig til å

Jeg vurderer og delta, men ønsker mer informasjon

Oppgi gjerne et telefonnummer vi kan nå deg på: _____

(Deltakers signatur)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Kristin S Berntsen, stipendiat, 08.05.13)

Dersom du har spørsmål til studien, kan du når som helst kontakte:

Stipendiat: Kristin Schjander Berntsen

Telefon: 97530849

Mail: Kristin.Schjander.Berntsen@ous-hf.no



Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Hege Holde Andersson	Telefon: 22845514	Vår dato: 28.06.2013	Vår referanse: 2013/1039/REK sør-øst B
			Deres dato: 28.05.2013	Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Til Helga Sanner

2013/1039 Fysisk utholdenhet ved juvenil dermatomyositt

Forskningsansvarlig: Oslo Universitetssykehus
Prosjektleder: Helga Sanner

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 12.06.2013. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

Prosjektomtale

Juvenil dermatomyositt (JDM) er en sjelden, immunmediert vaskulopatisk sykdom som rammer barn. Hovedsakelig rammes hud og skjelettmuskulatur, men også indre organer er involvert. Kjente senkomplikasjoner er kalknedslag i skjelettmuskulatur, vedvarende hudforandringer og redusert muskelsvakhet. Man har observert at pasientene har nedsatt fysisk utholdenhet i forhold til friske etter mange år, og antatt at årsaken er redusert utholdenhet og svakhet i skjelettmuskulatur. For noen år siden oppdaget man at en norsk JDM-kohort, i tillegg til nedsatt fysisk utholdenhet ved 6-minutts gangtest, også hadde nedsatt hjerte- og lungefunksjon i hvile median 17 år etter sykdomsdebut, de fleste uten symptomer på dette. Hovedformålet med studien er å undersøke om nedsatt fysisk utholdenhet hos den samme norske JDM-kohorten er redusert i forhold til normalbefolkningen over 20 år etter sykdomsdebut, og evt. i hvilken grad hjerte- og lungefunksjon påvirker fysisk utholdenhet ved JDM. Utvalget blir pasienter med diagnosen JDM i Norge etter 1970. Sykdomsdebuten må være før fylte 18 år og med minst 2 års sykdomsvarighet og være fylt 10 år. Kontrollgruppe blir et utvalg av normalbefolkningen i Oslo/Akershus tilfeldig trukket ut av folkeregisteret matchet på kjønn og alder på gruppenivå. I første omgang vil kontrollgruppen som ble brukt første gang, bli kontaktet. Utvalget totalt blir 160. Nye pasienter med JDM vil hentes fra et register ved OUS. Det humane biologiske materialet vil oppbevares i den tidligere godkjente biobanken Juvenil Dermatomyositt i Norge.

Vurdering

Studien bygger videre på en tidligere kohort som for noen år siden fikk påvist nedsatt hjerte- og lungefunksjon i hvile median 17 år etter sykdomsdebut. Komiteen ser nytten av at man nå ønsker å følge opp denne gruppen.

Deltagelse i studien er forholdsvis omfattende, og det skal inkluderes barn i studien. Barna som inkluderes i denne studien har ingen direkte nytte av deltagelse, men siden dette er en sjelden sykdom som rammer barn, ser komiteen nødvendigheten av at barn inkluderes i studien. Barna følges godt opp, og det legges vekt på å skape trygge rammer rundt undersøkelsene ved for eksempel at foreldrene er tilstede sammen med barna.

I e-post fra prosjektleder mottatt 01.06.2013 opplyses det om at det er oppgitt feil sluttdato for prosjektet i

Besøksadresse:
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: <http://helseforskning.etikkom.no/>

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

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

den innsendte søknaden. Korrekt sluttdato er 31.12.2030.

Vedtak

Komiteen godkjenner prosjektet i henhold til helseforskningsloven § 9 og § 33.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden.

Tillatelsen gjelder til 31.12.2030. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 31.12.2035. Opplysningene skal lagres aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Komiteen godkjenner overføring av humant biologisk materiale til og fra utlandet for denne studien, jf. helseforskningsloven § 29.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder "*Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren*".

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst B. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst B, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Med vennlig hilsen

Stein Opjordsmoen Ilnér
Dr. med.
Leder

Hege Holde Andersson
Komitésekretær

Kopi til: godkjenning@ous-hf.no

