

Effekt av styrketrening på skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter

En litteraturstudie

Liv Marit Aune Rehn
Kull V-01

Innledning	3
Generelt om hjertesvikt	3
Klassifisering av hjertesviktpasienter:	3
Skjelettmuskulatur:.....	4
Vurdering av arbeidskapasitet.....	6
Skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter	7
Treningsprotokoller	7
Metode.....	9
Resultat.....	10
Effekt på muskelstyrke:.....	10
Effekt på utholdenhet.	11
Morfologiske endringer som respons av styrketrening	11
Biokjemiske endringer som effekt av styrketrening	11
Hemodynamiske effekter av styrketrening	12
Effekt på funksjonelle parametre	12
Livskvalitet:.....	13
Diskusjon.....	14
Konklusjon.....	21
Referanseliste.....	22

Innledning

Generelt om hjertesvikt

Hjertesvikt er tilstand hvor hjertet ikke klarer å pumpe tilstrekkelig med blod til vevet eller kun kan gjøre dette ved å øke fylningstrykket. Minuttvolumet (MV), produktet av hjertefrekvens og slagvolumet, er hos hjertesviktpasienter redusert grunnet systolisk eller diastolisk dysfunksjon (Colucci, 2005). De vanligste årsakene til systolisk dysfunksjon er iskemisk hjertesykdom, idiopatisk dilatert kardiomyopati, hypertensjon og klaffesykdom. Diastolisk dysfunksjon kan foruten å være forårsaket av hypertensjon og iskemisk hjertesykdom også være betinget i hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller restriktiv kardiomyopati. Sentrale symptomer ved hjertesvikt er tretthet, dyspne ved anstrengelse, nokturnal ortopne og paroksysmal nokturnal dyspne. Fysiske tegn kan være få og evt først komme til uttrykk ved sent stadium eller ved akutt svikt (Camm, 2001). Funn ved undersøkelse vil kunne være takykardi, knatrelyder over lungenes basale flater samt galopptrykne ved auskultasjon, på grunn av 3. hjertetone ved venstresidig svikt, ved høyresidig svikt vil halsvenestuvning og deklive ødemer være typiske funn. Aktivitetstoleranse er redusert selv ved mild hjertesvikt. Hjertets manglende evne til å øke MV i tilstrekkelig grad vil ved aktivitet gi utilstrekkelig blodstrøm til muskulaturen. Dette medfører tidlig anaerob metabolisme, inadekvat økning i muskelstyrke og muskeltretthet (Oelberg and Systrom, 2006). En kan slik forklare redusert utholdenhet og aktivitetstoleranse hos hjertesviktpasienter med sviktende egenskaper ved hjertet.

Det viser seg imidlertid at kardiale forhold alene ikke forklarer den reduserte aktivitetstoleransen vi ser i denne pasientgruppen. En rekke studier de senere år har dokumentert at perifere forhold har en avgjørende rolle. Det er videre dårlig samvariasjon mellom ejeksjonsfraksjonen (EF, andelen av endediastolisk volum som pumpes ut av venstre ventrikel under systolen) og pasientens funksjonsnivå. EF korrelerer også dårlig med VO_2 max hos hjertesviktpasienter (Minotti and Massie, 1992). Eksperimentelle (Lunde et al., 2002) og humane (Magnusson et al., 1997) studier har vist at sviktgruppen fremviser økt tretthet i forhold til kontrollmateriale ved arbeid av små muskelgrupper der hjertets pumpekapasitet ikke er begrensende. Med bakgrunn i dette er det sannsynlig at årsaken til økt tretthet ligger, ihvertfall delvis, i skjelettmuskulaturen. Studier der en har gitt dobutamininfusjon under aktivitet for å øke EF har vist en økning i MV, men ingen økt varighet av aktiviteten (Wilson et al., 1984), hvilket understøtter periferiens sentrale rolle som årsak for den reduserte aktivitetstoleranse.

Klassifisering av hjertesviktpasienter:

Det klassifiseringssystemet som vanligvis benyttes for å kvantifisere graden av funksjonssvikt ved hjertesvikt er NYHA-systemet, utviklet av New York Heart Association.

Pasientene plasseres her i 4 ulike klasser.

NYHA-I

-hjertesvikt uten begrensning i vanlig fysisk aktivitet

-vanlig fysisk aktivitet medfører ikke følelse av utmattelse, dyspne, palpitasjoner eller angina

NYHA-II

-hjertesvikt med lett begrensning i fysisk aktivitet

-pasienten er velbefinnende i hvile og ved lett fysisk aktivitet, men større belastninger gir tydelig utmattelse, dyspne, palpitasjoner eller angina

NYHA-III

-hjertesvikt med markert begrensning i fysisk aktivitet

-pasienten er velbefinnende i hvile, men lett fysisk aktivitet som påkledning eller gange i lett motbakke gir utmattelse, dyspne, palpitasjoner eller angina.

NYHA-IV

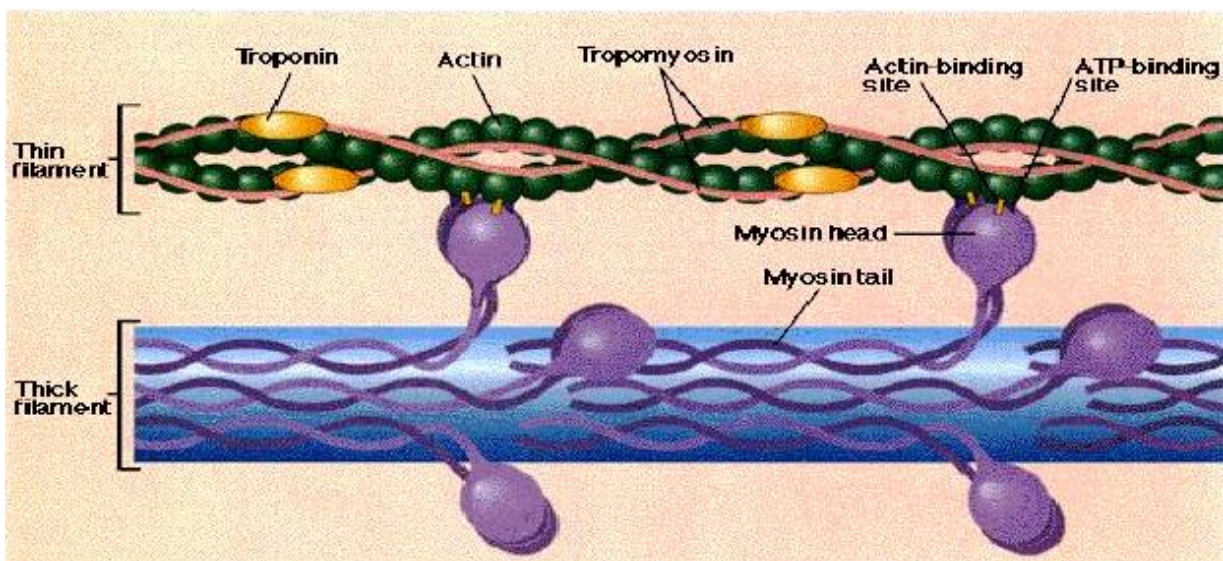
-hjertesvikt som ikke tillater noen form for fysisk aktivitet uten at det gir ubehag.

-symptomer som skyldes hjertesvikt skal være til stede i hvile.

(New York Heart Association)

Skjelettmuskulatur:

En skjelettmuskel består for det meste av muskelceller, kalt muskelfibre. En celle kan være opp til 100 mikrometer i diameter og flere centimeter lang (Rhoades and Tanner, 1995). Muskelfiberen er en mangekjernet celle, der cellekjernene er lokalisert eksentrisk i fiberen. Hver muskelfiber består av parallelt organiserte myofibriller, proteintråder som fyller det meste av muskelfiberens indre. Mellom myofibrillene er det cytoplasma som inneholder mitokondrier, disse er viktige for energitilførselen til den arbeidende muskelen. I muskelcellen finnes også en spesiell form for glatt endoplasmatisk retikulum som kalles sarkoplasmatiske retikulum (SR) (Dahl and Rinvik, 1999). SR sin hovedoppgave er å lagre kalsium. Myofibrillene er bygd opp av myofilamenter, disse ligger parallelt med myofibrillens lengdeakse. Det er to ulike typer myofilamenter, tynne og tykke, henholdsvis aktin og myosin. Overlappingen av disse filamentene gir fiberen dens tverrstripet utseende. Sarkomeren er den minste strukturelle enhet i en muskelfiber, og begrenses av to Z-skiver. Z-skivene er festepunktet for de tynne filamentene, mens det tykke filamentet fester i M-linjen. Ved forkortning av muskelcellen er det sarkomeren som forkortes.



Figur 1: Illustrasjon av interaksjonen mellom aktin og myosin.

Molekylærbiologisk foregår forkortning av sarkomeren på følgende måte:

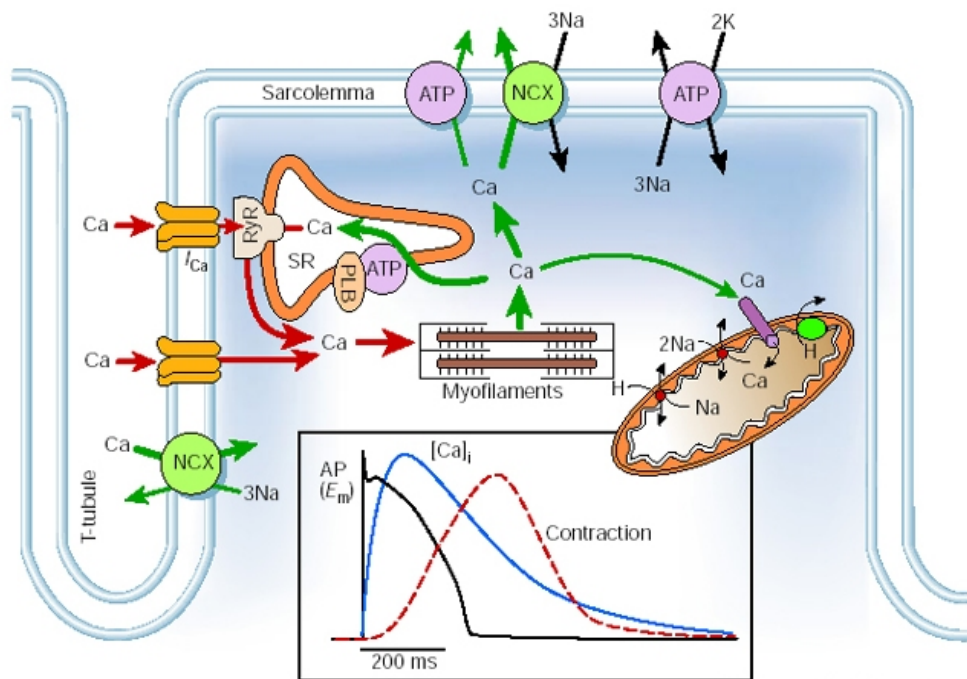
Myosin er et komplekst molekyl med flere ulike regioner. Mesteparten av molekylet består av en hale dannet av to tunge kjeder som kveiler seg rundt hverandre og slik gir stivhet i denne strukturen. Fra enden av halen går de to kjedene fra hverandre og danner slik to globulære myosinhoder. Et område på det globulære hodet kalt S1-regionen er ansvarlig for den enzymatiske og kjemiske aktiviteten som resulterer i en muskelkontraksjon. Her finnes det et bindingssted for aktin slik at myosin kan interagere med tynt filament, samt et bindingssted for ATP. Spalting av ATP frigir energi til bevegelsen forbundet med filamentglidningen.

Bevegelsen i forbindelse med filamentglidningen gir forkortning gjennom en kryssbrosyklus der det globulære hodet på myosin fester til aktin, filamentene glir i forhold til hverandre hvorefter myosin binder på et nytt molekyl på aktin. En kryssbrosyklus medfører spaltning av to ATP molekyler.

Aktin består av to makromolekylære subenheter kveilet rundt hverandre. Kjedene består av det globulære protein G aktin. Kjedene av G-aktin danner en helisk struktur og kalles F-aktin. To proteiner er viktige for reguleringen av kontraksjonen: tropomyosin og troponin. Tropomyosin er lokalisert til furen mellom de to "strengene" som utgjør halen i F-aktinfilamentet. Troponin består av 3 ulike enheter; troponin C som binder kalsium, troponin T som bindes til tropomyosin og troponin I som binder til aktin og slik hemmer interaksjonen mellom aktin og myosin. I hviletilstand er tropomyosin bundet til troponinkomplekset via troponin T. I en relaksert muskel er kalsiumionkonsentrasjonen svært lav nær myofilamentene. Når kalsiumionkonsentrasjonen øker vil myosins bindingsteder på aktinfilamentene bli tilgjengelige for myosin. Dette skjer ved at Ca^{2+} binder seg til troponin C og gjennom troponin T og troponin I medfører dette endret lokalisasjon av tropomyosin slik at myosins bindingsteder på aktinfilamentene blir tilgjengelige for myosin.

Eksitasjons-kontraksjons koplingen

En skjelettmuskelfiber har stor overflate, T-tubuli er innbuktninger av sarkolemma som omgir myofibrillene og disse fungerer som et kommunikasjonsystem med cellens indre og det kontraktile apparat. T-tubuli har nær forbindelse med myofibrillene via kontaktretikelet som er en rørlignende struktur som omgir myofibrillene. Kontaktretikelet er en del av sarkoplasmatiske retikulum og er slik en struktur som finnes i sarkoplasma (Geneser, 2001).



Donald M. Bers 2002

Figur 2: Eksitasjons-kontraksjonskoplingen. Forløp fra aksjonspotensial til kraftutvikling i sarkomer. Illustrasjon av Donald M. Bers.

Aksjonspotensiale i sarkolemma initieres ved en nerveimpuls som overføres fra en motorisk forhornscelle. Dette medfører frislipp av neurotransmitteren acetylcholin (Ach) fra synaptiske vesikler i forhornscellen. Reseptoren for Ach er lokalisert postsynaptisk i sarkolemma.

Binding av Ach til reseptoren gir økt permeabilitet for Na^+ i den postsynaptiske membran. Membranen depolariseres, og dette er utgangspunktet for aksjonspotensialet i muskelfiberen. Utløst aksjonspotensial med Na^+ -innstrømming over cellemembranen brer seg langs fiberens lengde ved at suksessive områder av membranen stimuleres av ionestrømmer fra tiliggende områder med eksitert membran. Aksjonspotensialene beveger seg så videre langs t-tubuli og dermed inn mot sentrum av fiberen. Spenningsendringer i sarkoplasma/t-tubuli gir konformasjonsendringer i dihydropyrimidinreseptoren (DHP reseptor), en spenningsstyrt reseptor som gir en konformasjonsendring av ryanodinreseptoren (RyR, Ca^{2+} -kanal i SR), slik at Ca^{2+} strømmer ut i cytoplasma med sin konsentrasjonsgradient hvor den kan bindes til troponin C. Det er Ca^{2+} pumper i SR (SERCA) som kontinuerlig pumper Ca^{2+} tilbake til terminale cisterner i SR og slik bidrar til relaksasjon (Geneser, 2001).

Muskelfibertyper

Ulike muskelfibre inndeles i 3 hovedgrupper. Alle muskelfibre hos mennesket er twitch-fibre. En twitch er en kortvarig muskelsammentrekning, og muskelen reagerer med en twitch når den blir stimulert med en nerveimpuls. Varigheten av 1 twitch deler muskelfiberene inn i 2 grupper, der type 1 fibre (slow twitch fibre) reagerer med en langsom muskelsammentrekning, mens type 2 fibre (fast twitch) reagerer med en hurtigere muskelsammentrekning. Type 2 fibre deles så inn i to undergrupper der type 2a har en langsommere muskelsammentrekning enn type 2 b. Type 2b fiberen inneholder forholdsvis få mitokondrier og er den fiberen som er minst motstandsdyktig mot uttretting. Type-1 fiberen er den muskelfiberen som er mest motstanddyktig mot uttretting, den har en langsommere kontraksjonshastighet og høyere oksidativ kapasitet sammenlignet med type 2 fibre. En motorisk enhet består av en motorisk forhornscelle og de muskelfibre denne innnerverer. Fibertypene varierer i betydelig grad mellom ulike musklergrupper. Eksempelvis er m. soleus hovedsakelig bestående av type 1 fibre, mens m. triceps hovedsakelig består av type 2 fibre. Fordelingen av ulike muskelfibre innenfor en muskel er i all hovedsak genetisk bestemt og effekt av trening på fibertypedistribusjon antas å være liten. Hvorvidt dette også er gjeldende for hjertesviktpasienter, som har en endret fibertypedistribusjon som en del av sykdomsbildet, er mer usikkert.

Regulering av kraften i en kontraksjon

Kraftutvikling kan reguleres enten ved økt impulsfrekvens i nevronet og/eller ved at flere motoriske enheter blir rekruttert. De mindre motoriske enhetene, bestående hovedsakelig av type 1 fibre, er de første som blir rekruttert ved lave belastninger. Ved økende belastning tilkommer type 2a enheter og videre type 2b enheter. Ved økt impulsfrekvens øker konsentrasjonen av Ca^{2+} i cytosol og kraften øker da denne er korrelert med Ca^{2+} konsentrasjonen. Forklaringen på den økte Ca^{2+} konsentrasjonen i cytosol ligger i at Ca^{2+} pumpene ved økt impulsfrekvens ikke rekker å pumpe Ca^{2+} ioner tilbake til SR før neste aksjonspotensial, mens RYR står åpen. Da får vi en summering av kraft.

Vurdering av arbeidskapasitet

Maksimalt oksygenopptak ($\text{VO}_2 \text{ max}$) er et mål på det kardiovaskulære systemets evne til å levere O_2 til muskel og muskelens evne til å ekstrahere O_2 . Oksygenopptaket kan enten angis som L/min. eller som mL/kg/min.

$\text{VO}_2 \text{ max}$ kan brukes for å måle utholdenhetstoleranse. O_2 ekstraksjonen øker med økt arbeidsmende, $\text{VO}_2 \text{ max}$ er den verdien der oksygenopptaket ikke lenger øker i forhold til arbeidsmengden.

VO₂max-verdien viser en sterk lineær korrelasjon med både minuttvolum og perfusjonen i skjelettmuskulaturen (Loh, 2006). VO₂max øker med trening og avtar med alder. Normal VO₂ max er høyere enn 20mL/kg/min, og en godt trent idrettsmann vil kunne ha en VO₂max-verdi som er over 80mL/kg/min. VO₂max måles i forbindelse med aktivitet ved gassanalyser der O₂- og CO₂-konsentrasjoner i respirasjonsluften bestemmes. En forutsetning for bruk av VO₂ max som parameter er at pasienten når den anaerobe terskel. Dette viser at aktivitetsnivået overskrider det som kan understøttes av det kardiovaskulære system på aerob basis .

Anaerob terskel (AT) er en index som kan estimere utholdenhet. Den defineres som den belastningen der akkumulasjon av laktat inntreer, vanligvis ved 60-70% av VO₂max . Samtidig vil ventilasjonen ikke lenger øke proporsjonalt i forhold til VO₂. AT er den VO₂ der pyruvat- og derfor laktatproduksjonen overgår evnen til å laktateliminere. Mål av AT kan brukes til å skille mellom kardiale og ikke-kardiale årsaker til begrenset utholdenhet. Pasienter som må stoppe sin aktivitet før anaerob terskel er nådd har sannsynligvis andre enn kardiale årsaker til sin utholdenhetsintoleranse, for eksempel pulmonale eller muskulære årsaker (Loh, 2006). En annen variabel som kan brukes til å måle utholdenhet er maksimal arbeidsmengde målt i watt. Denne parameteren kan imidlertid være upålitelig da en stor del av arbeidsmengden for eksempel hos overvektige eller pasienter med obstruktiv respirasjon ikke vil måles. 6 minutters gangtest, en enkel og hyppig brukt test der pasienten arbeider med submaksimal intensitet, korrelerer godt med NYHA-klassifisering , livskvalitet og prognose (Larsen et al., 2001a).

Skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter.

Skjelettmuskulaturen hos sviktpasienter har en større andel type 2a fibre, mens andelen type 1 fibre er redusert. Man ser i tillegg at tverrsnittsarealet av type 2a og type 2b fibre er redusert (Larsen et al., 2002). Av strukturelle endringer ser man atrofi og redusert kapillærtetthet. Kapillærtetthet korrelerer i sterk grad til oksidativ kapasitet og er en viktig prediktor for utholdenhetskapasiteten hos hjertesviktpasienter. Det er funnet nedsatt kapillærtetthet i skjelettmuskulatur ved fravær av andre skjelettmuskelforandringer, og det er derfor mulig at dette er en av de føste maladaptasjoner i skjelettmuskulatur ved hjertesvikt (Duscha et al., 1999). Det er også beskrevet endringer i mitokondrietettheten hos hjertesviktpasienter. Histologisk ses en større andel apoptotiske fibre og graden av dette er assosiert med grad av muskelatrofi (Vescovo et al., 2000). Muskelatrofien kan være forårsaket av redusert næringstilførsel via redusert blodtilførsel, redusert fysisk aktivitet og økt mengde sirkulerende cytokiner (Fang and Marwick, 2003). Endringene i fibertypfordelingen med økt mengde type 2b fibre vil kunne påvirke muskelens kvalitative egenskaper, som for eksempel evne til å utvikle kraft og evne til å opprettholde kraft over tid.

Treningsprotokoller

Det er ingen konsensus når det gjelder hva som er den mest effektive treningsform hos hjertesviktpasienter (Larsen et al., 2001a). Hos friske anbefales det generelt ved utholdenhetstrening en intensitet som tilsvarer 70-80% av maksimal hjerterefrekvens. Dette kan ikke overføres til hjertesviktpasienter da de har økt hjerterefrekvens i hvile og redusert hjerterefrekvensvariabilitet (Clark and Coats, 1995). Det er også usikkerhet i forhold til om det er mest effektivt å trene store eller små muskelgrupper. Det er tidligere dokumentert økt arbeidstoleranse og økt VO₂max etter trening av store muskelgrupper, mens en studie fra 1999 viser bedre effekt av trening der kun en liten muskelmasse var involvert (Tyni-Lenne et

al., 1999). Hos friske vil trening bedre både hjertefunksjon og perifere faktorer, hos hjertesviktpasienter ser man bedring hovedsakelig av perifere forhold (Larsen and Dickstein, 2005). Forhold i skjelettmuskulaturen antas som tidligere nevnt å være en faktor i hjertesviktpatologien. En tenker seg derfor at styrketrening vil kunne ha en positiv effekt på muskulaturen hos denne gruppen og dermed ha en gunstig effekt på symptomer, livskvalitet og prognose. Et sentralt spørsmål i forhold til dette vil være om slik trening kun reverserer endringer forårsaket av lite brukt muskulatur, eller om man vil kunne påvirke katabolske faktorer i hjertesviktpatogenesen (Gielen et al., 2003). Styrketrening vil enten kunne gjøres kombinert med utholdenhetstrening, eller evt som ren styrketrening. Treningsintensiteten beskrives vanligvis som prosent av 1RM (1 repetition maximum). Man kan vurdere effekt av ulike treningsprotokoller via endringer i $VO_2\text{max}$ eller 6 minutters gangtest. Forøvrig kan man lete etter endringer i muskelens oksidative kapasitet og se på distribusjon av ulike fibre i biopsier (Delagardelle and Feiereisen, 2005). Man kan også måle cytokiner og cytokinreseptorer i serum (Larsen et al., 2001b) og cytokiner produsert lokalt i muskulaturen (Gielen et al., 2003).

Metode

Dette er en litteraturstudie der jeg har tatt for meg temaet "effekt av styrketrening på skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter". For å finne alle tilgjengelige studier som omhandler dette temaet har jeg søkt i Medline og PubMed med søkefrasene "CHF AND resistance training AND skeletal muscle" samt "CHF AND strenght training AND skeletal muscle". I tillegg har jeg supplert med aktuelle artikler fra litteraturlister.

Til bakgrunnsdelen har jeg søkt generelt på hjertesvikt samt hjertesvikt og trening ("CHF AND training) og hjertesvikt og utholdenhetstrening ("CHF AND endurance training"). For å finne informasjon til bakgrunnsdelen har jeg dessuten gjort søk i UpToDate-databasen. Det er gjort relativt få studier på effekt av styrketrening hos hjertesviktpasienter. Denne treningsformen var tidligere ikke anbefalt hos sviktpasienter da man mente det var forbundet med arytmirisiko og forverrelse i kardiale parametre som reduksjon i ejsksjonfraksjon og redusert fraksjonell forkortning (FF). En rekke studier har sett på effekt av utholdenhetstrening hos hjertesviktpasienter. Jeg ønsket derfor å vurdere effekt av styrketrening i denne pasientgruppen opp mot kjente effekter av utholdenhetstrening. En begrensning i forhold til å kunne gjøre dette er at mange av studiene kombinerer styrke-og utholdenhetstrening slik at det blir vanskelig å isolere effekt av en treningsform.

Ulike parametre er brukt for å vurdere effekt i de ulike studiene. I tillegg er treningsmengde, både i form av varighet av intevensjon, antall treninger pr uke og intensitet, ulik. Dette gjør det vanskelig å sammenligne funn fra de ulike studiene. En begrensning med flere av studiene er dessuten at relativt få pasienter deltar, slik at flere parametre ikke viser signifikante forskjeller mellom gruppene. I tillegg er det sterk grad av seleksjon i forhold til hvilke pasienter som inkluderes i studiene. For eksempel utelukkes ofte pasienter med ikke-kardiale tilleggssykdommer, samt pasienter med klaffeproblematikk, pasienter med angina og pasienter som røyker. Det stilles dessuten stort sett krav om at pasientene er i stabil fase og at de har vært på stabilt medikamentelt regime den siste tiden før inklusjon. Slike krav gjør at en relativt stor andel pasienter utelukkes fra studiene, og resultater man finner i flere artikler kan ikke nødvendigvis generaliseres til den gjennomsnittlige hjertesviktpasient. Menn er dessuten klart overrepresentert i studiene jeg har tatt utgangspunkt i for å vurdere effekt av styrketrening hos hjertesviktpasienter. Det er blitt hevdet at patogenese, forløp og prognose ved hjertesvikt hos menn og kvinner kan være ulik (Duscha et al., 2001, Ho et al., 1993, Schocken et al., 1920). Jeg har ikke funnet noen artikler som sammenligner effekt hos menn og kvinner når det gjelder effekt av styrketrening på skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter. Det er dermed en sannsynlig at resultatene her i større grad vil kunne reproduseres hos menn enn hos kvinner.

Jeg har funnet og tatt utgangspunkt i 16 artikler, 15 av disse er styrke, evt kombinert styrke-og utholdenhetsstudier på hjertesviktpasienter, mens 1 av studiene tar for seg hjertettransplanterte med tilgrunnliggende hjertesvikt. Jeg ønsket å ta med denne artikkelen fordi det er interessant å sammenligne effekt av styrketrening i denne gruppen med effekt hos hjertesviktpasientene. Det ble tatt biopsi av muskulatur før og etter trening hos de hjertettransplanterte pasientene. Det er interessant å sammenligne funn her med funn hos hjertettransplanterte for evt å si noe om årsak til myopati samt i hvilken grad den lar seg reversere når kardiale forhold endres.

Resultat

Effekt på muskelstyrke:

Flere studier viser til at styrketrening, evt kombinert med utholdenhetstrening, gir økt muskelstyrke hos hjertesviktpasienter. I mitt utvalg av artikler er økt styrke beskrevet i 11 av totalt 16 studier. I en studie av Magnusson (Magnusson et al., 1996) der hjertesviktpasienter ble randomisert til 8 uker med styrke og/eller utholdenhetstrening fant en 40% økt styrke i m.quadriceps femoris både etter styrketrening og etter kombinert styrke og utholdenhetstrening. Dynamisk styrke økte ikke etter utholdenhetstrening alene, isometrisk styrke økte med 24%. I en studie av Pu et al av 10 ukers varighet er det vist 33,5% økt styrke for leggpress og 68% økt styrke for kne ekstensjon (dynamisk konsetrisk muskelstyrke) (Pu et al., 2001). Felles for denne studien og studien til Magnusson et al. er dessuten at styrketrening er gjennomført med høy intensitet, hhv 80% av 1RM, 6-10 repetisjoner og 80% av 1RM, 2 x 8 repetisjoner. Økt styrke i både over-og underekstremiteter er også beskrevet etter styrketrening av lav (Hare et al., 1999) og middels intensitet (Selig et al., 2004, Maiorana et al., 2000b, Maiorana et al., 2000a)

Betablokkade synes ikke å forhindre effekt av styrketrening da hjertesviktpasienter medisinert med betablokker fikk økt muskelstyrke i underekstremiteter (22%) og overekstremiteter (15%) etter 8 uker med styrketrening (Levinger et al., 2005b). En studie vurderte effekt av styrketrening på skjelettmuskulatur hos hjertetransplanterte (Braith et al., 2005). Myopatiene er her forårsaket både av den tilgrunnliggende hjertesvikt og immunosuppresjon gitt i forbindelse med transplantasjon. Pasientene ble randomisert til styrketrening av 6 måneders varighet eller til kontrollgruppe. Begge gruppene deltok i hjemmebasert gåprogram, kun intervensjonsgruppa trente styrke. Muskelstyrke økte i begge grupper, økningen i overekstremitet og underekstremitet var hhv 2,5 og 4 ganger større i intervensjonsgruppa.

I 2 av studiene i utvalget øker ikke styrke i skjelettmuskulatur etter styrketrening.

I en av studiene (Oka et al., 2000) trente forsøkspersonene hjemme, kombinasjon av utholdenhets-og styrke-øvelser. De trente styrke 2 ganger pr uke og utholdenhet 3 ganger pr uke i 3 måneder. Økt styrke ble heller ikke funnet i en studie der 12 forsøkspersoner trente styrketrening 1 time 2 ganger i uka, 60% av 1RM i 5 måneder, store muskelgrupper ble trent med flere ulike øvelser i et sirkeltreningsprogram (Cider et al., 1997).

I tre av studiene ble ikke endring i styrke brukt som effektparameter (Maiorana et al., 2000b), (Conraads et al., 2002), (Tyni-Lenne et al., 2001). Effekt ble i disse studiene vurdert ut fra endringer i blodperfusjon i underarm (Maiorana et al., 2000b), endringer i uttrykt cytokin- og cytokinreseptor (Conraads et al., 2002). I Tyni-Lenne et al sin studie fra 2001 var endringer i VO_2 max og 6 minutters gangtest samt bedring i livskvalitet effektparametre.

Effekt på utholdenhet.

Økt muskulær utholdenhet er beskrevet i 4 studier. Pu et al viste 299% økning i muskulær utholdenhet, målt som økning i antall dynamiske repetisjoner av submaksimal intensitet med konstant belastning. Hare et al viste økt utholdenhet for 3 av 4 testede muskelgrupper. Økt utholdenhet i knefleksorer og kneekstensorer er beskrevet hos Delagardelle fra 2002, både hos den gruppen som kun gjorde utholdenhetsøvelser og hos gruppen som gjorde styrke kombinert med utholdenhetsøvelser. Det var her ingen signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn til bedret utholdenhet. Han viste også i pilotstudie i 1999 økt utholdenhet i kneekstensorer (18%) og kne-fleksorer (25%) etter kombinert styrke og utholdenhet. Videre har også Selig et al vist økt muskulær utholdenhet i overekstremiteter og underekstremiteter etter styrketrening.

Morfologiske endringer som respons av styrketrening

Gjennomsnittlig fiberareal og fibertypefordeling er vurdert av Pu et al. De fant at hjertesviktpasientene i utgangspunktet hadde større andel type II fibre enn det som var tilfelle hos frisk kontrollgruppe. Det var etter styrketreningsperioden ingen signifikant endring i fibertypedistribusjon, men en relativ gjennomsnittlig økning i type I fiberareal på 9,5% hos de 8 pasientene i intervensjonsgruppen. Fibertyping ble gjort på nålsbiopsier fra vastus lateralis i ikke-dominerende underekstremitet.

I en annen studie økte gjennomsnittlig fiberareal med 23 % etter styrketrening (Magnusson et al., 1996). Man fant også her økning i tverrsnittsareal av lårmuskulatur på gjennomsnittlig 10% estimert ved MR undersøkelse. Fibertypesammensetning forble uendret. Braith et al viste i sin studie på hjertetransplanterte til 73 % økning i type I fibre og 33 % nedgang i type IIx fibre i intervensjonsgruppa. Tilsvarende endringer i kontrollgruppa er 29 % nedgang i type I fibre og 17 % økning i type IIx fibre.

I mitt utvalg av artikler er kapillarisering kun vurdert av Magnusson et al. (Magnusson et al., 1996). Kapillærer/muskelfiberratio var før treningsperioden 1,14 (0,4) og 1,19 (0,4).

Styrketrening alene ga ingen endring i antall kapillærer pr fiber, mens det etter styrketrening kombinert med utholdenhetstrening samt utholdenhetstrening alene var en økning i antall kapillærer pr. fiber på hhv 58% og 47% i m.vastus lateralis.

Biokjemiske endringer som effekt av styrketrening

Tre artikler som omhandler styrketrenings effekt på skjelettmuskulatur vurderer endring i aktivitet av oksidative enzymer. Økt sitrat syntase-aktivitet (35 %) ble vist etter styrketrening i en studie (Pu et al., 2001), mens en annen studie, som sammenlignet effekt av styrke og utholdenhetstrening kun viste økt aktivitet i oksidative enzymer i utholdenhetsgruppa og ikke i styrketreningsgruppa (Magnusson et al., 1996). I studie av treningseffekt hos hjertetransplanterte fant man 40 % økning i sitrat syntase-aktivitet i styrketreningsgruppa, det var ingen endring i kontrollgruppa (Braith et al., 2005). Glykolytisk enzyminnhold i skjelettmuskulatur er tidligere vist å være redusert hos hjertesviktpasienter sammenlignet med friske (Sullivan et al., 1990).

Glykolytisk enzymaktivitet er vurdert etter ulike treningsformer hos Magnusson et al. (Magnusson et al., 1996). Her ser en ingen endring i aktivitet for verken fosfoglyserat kinase (PGK) eller laktat dehydrogenase (LDH) etter hverken styrke, utholdenhetstrening eller en kombinasjon av disse treningsformene. LDH aktivitet er økt etter styrketrening i studien til Braith. (Braith et al., 2005, , 2005) LDH aktivitet øker også i kontrollgruppa

(hjertetransplanterte som ikke deltar i styrketrening), økningen er imidlertid dobbelt så stor i styrketreningsgruppa (Braith et al., 2005).

Antiinflammatorisk effekt av trening:

Conraads et al vurderer mulig antiinflammatorisk effekt av styrketrening kombinert med utholdenhetstrening. Konsentrasjoner av interleukin 6 (IL-6), tumor nekrose faktor α (TNF α), løselig tumor nekrose faktor 1 (sTNFR1) og løselig tumor nekrose faktor 2 (sTNFR2) ble målt før intervensjon i blod hos hjertesviktpasienter. Samtlige verdier var signifikant forhøyet sammenlignet med gruppe av friske forøkspersoner. Etter 4 mnd med kombinert styrke og utholdenhetstrening fant man i gruppen av hjertesviktpasienter som helhet nedgang i sTNFR1. Signifikant nedgang i konsentrasjonen av sTNFR2 fant man kun i gruppen av hjertesviktpasienter med iskemisk hjertesykdom (CAD) som årsak til sin hjertesvikt, ikke hos pasienter der hjertesvikten var forårsaket av idiopatisk dilatert kardiomyopati (IDCM).

Hemodynamiske effekter av styrketrening

Selig et al fant økt blodperfusjon i underarm (forearm blood flow, FBF) etter styrketrening hos hjertesviktpasienter. FBF i hvile økte med 20%, ved submaximal aktivitet med 24% og etter iskemi med 26%. Vaskulær responsivitet i underarm ble vurdert ved venøs okklusjonsplehtysmografi, underarmen ble ikke trent. Hare et al (, 1999) vurderete også perfusjonsendringer som effekt av trening. Man fant her en økning på 69% i basal blodføring i hvile etter gjennomført treningsopplegg, samt økning i vasodilatatorisk respons til aktivitet etter iskemi. Maionaara et al (, 2000b) konkluderer med at styrketrening kombinert med utholdenhetstrening har en generalisert effekt på sirkulasjonen hos hjertesviktpasienter etter å ha påvist økt vasodilatatorisk effekt i underarm etter treningsopplegg av 8 ukers varighet. Man fant en økt endotelavhengig og endoteluavhengig vasodilatasjon etter 8 ukers treningsopplegg.

Økt hjerteratevariabilitet etter trening ble observert av Selig et al (, 2004), mens Hare et al (, 1999) og Cider et al (, 1997) ikke fant økt hjerteratevariabiliteten som treningseffekt.

Effekt på funksjonelle parametre

Maksimalt oksygenopptak ($VO_2\max$).

4 studier viser økning i $VO_2\max$ etter styrketrening alene, henholdsvis 10, 46 % økning (Selig et al., 2004), 19 % økning, (Levinger et al., 2005b), 14,5 % økning (Grosse et al., 2001) og 8 % økning (Tyni-Lenne et al., 2001). 4 studier viser økning i $VO_2\max$ etter styrke og utholdenhetstrening kombinert, henholdsvis 8 % økning (Delagardelle et al., 1999), 12, 8% økning, (Mainara et al., 2000b) 17,4 % økning i CAD-gruppa (Conraads et al., 2002), 8 % økning (Delagardelle et al., 2002). I 5 av studiene var $VO_2\max$ uendret etter gjennomført treningsprogram (Magnusson et al., 1996), (Oka et al., 2000), (Cider et al., 1997), (Jonsdottir et al., 2006).

Delagardelle et al (, 1999) fant en økning i ventilatorisk anaerob terskel etter gjennomført treningsprogram bestående av utholdenhets og styrkeøvelser. Cider et al fant 12% økning i ventilatorisk anaerob terskel etter gjennomført styrketreningsprogram.

Endring i ejsjonsfraksjon (EF) etter trening:

I en av studiene økte EF med 18% og fraksjonell forkortning (FF) med 10,2% etter gjennomført treningsopplegg (Delagardelle et al., 2002). Disse endringene ble registrert i gruppen som kombinerte styrke og utholdenhetstrening, mens det i gruppen som kun bedrev utholdenhetstrening var en nedgang i EF (11,4%).

NYHA bedring:

Det rapporteres om bedring i NYHA funksjonsklasse i 4 studier (Delagardelle et al., 1999), (Grosse et al., 2001), (Delagardelle et al., 2002), (Conraads et al., 2002).

6 minutters gangtest:

6 minutters gangtest er vurdert i 4 studier. 3 av disse finner signifikant økning etter styrketrening alene på henholdsvis 13%, 17% og 11% (Pu et al., 2001), (Jonsdottir et al., 2006), (Tyni-Lenne et al., 2001). Insignifikant økning ses i Hare et al sin studie, beskrevet som ren styrketreningsstudie.

Livskvalitet

Bedring i livskvalitet er vurdert i 5 studier. Ulike spørreskjemaer er brukt. Minnesota Living with heart failure (Lihfe) er brukt av Tyni-Lenne (2001) og Levinger (2005b). Chronic HF questionnaire er brukt i Oka et al. sin studie, Icelandic quality of life questionnaire er brukt i Jonsdottir, S sin studie og Cider et al brukte the Quality Of Life Questionnaire-Heart Failure (QLQ-HF). 4 av studiene konkluderer med økt livskvalitet etter intervensjon. Levinger et al viser 87% økt livskvalitet, mens Tyni-Lenne et al og Jonsdottir et al kun viste en effekt på henholdsvis helse relatert livskvalitet og aktivitetstoleranse. Studie av Oka et al rapporterte bedring i livskvalitet totalt, mindre fatigue, bedre kontroll over symptomer og emosjonell funksjon i intervensjonsgruppen. En femte studie viste ingen endring i livskvalitet i intervensjonsgruppen (Cider et al., 1997).

Tabell 1: Oversikt over de 16 studiene i denne studien

Forfatter-publiseringår	Pasienter Kjønn NYHA EF	Metode Studie design Treningsopplegg	Resultat
Magnusson et al. 1996	11 p i t gr, 9m, 3k, EF:5-39% gj11,4%, IDCM 8, CAD 3, VO2m 15,1, NYHAI:5p, NYHAIII:5p, NYHA4 1 p, alder 56	Randomisert til t-gruppe og k-gruppe, 8 ukers varighet St: 5 pasienter m.quadriceps.fem, 45min x 3pr.uke, 80% 1RM 6-10 rep., 4 set U.t: 6 pasienter, underex, 15min 1bens dynamisk arbeid 65-75% av max arbeidsbelastning Randomisert kontrollert, st.gr el.(k.gr. 10 ukers varighet St:16 p, 80%1RM 2x8rep, 5øvelser, 60min, Trening 3ggr/uke	St:10% større tverrsnittsareal muskel, 40% økt dynamisk og isometrisk styrke, m.quadriceps femoris UT.50%økning i oks.enzymer og kapillærer pr. fiber, 40%økn i peak exercise cap. Felles for st og ut::Max arbeidsintensitet(W) økt Uendret: VO2max, EF , HF, BT, Max vent. ved aktivitet, glykolytiske enzymer, gj.sn fiberareal St.gr: økt styrke. 43,4+-8%, økt uthold. 299+-66%, økt 6min.w.49-14m(13+-4%), økt fiberl areal 9,5-6%, økt sitrat syntase 35-2,1% Uendret i st.gr:VO2max, ventilasjon, hjerterate, resp.ex ratio.
Pu et al. 2001	16 k kronisk hjertesvikt, 80 k friske St-gr: 9k, EF 36,3+-2,7, CAD 6 Idiop 2, Klaff 1, NYHA (I-IV) Gj.sn 2,2+-0,1 Alder76,6+-2,4	Ukontrollert prospektiv studie, 11uker 3g/uka St:lav intensitet, 30-60sec m st.trening, inetvall, 3øvelser, store muskelgrupper, 3ggr/uke utholdenhets aktivitet i "pauser"1-2min	Muskelstyrke økt for alle 4 øvelser, uthold økt for 3 av 4 øvel(Ikke økt for kneflex) FBF økt 69% i hvile, lavere VO2 v/subm aktivitet, lavere minuttventilasjon ved submax aktivitet Uendret VO2max, uendret HRV
Hare et al. 1999	9p=9m, EF26,6+-6%, CAD 8, Kong CM:1p, NYHAI:5p NYHAIII:4p, Alder? VO2max17,3+-1,4	Randomisert kontrollert, 3mnd trening, hjemmebasert St og ut kombinert St. 75%1RM, 3øv. helkr, unilat, 2 ggr/uka og ut 70% av maxHF, 3ggr/uka, 40-60min	Livskvalitet økt (QoL-ChHF): -mindre fatigue, bedre emosj.funk, bedr kontr. over symp. Insign mindre dyspne. Uendret VO2max, VO2 v/submax, Max HR, max ventilasjon, peak resp quotient
Oka et al. 2000	40 p.. Totalt 20 p i inetv. gr 3k 17m(2frafall fra start) EF 24,9+-8,7%, CAD 8p, IDCM 6p, Hypert. 2p, Andre 4p NYHAI 9p, NYHAIII 11p Alder?	Ukontrollert studie, 6 mnd varighet(80 sesjoner) Kombinert st og ut St:60% 10RM, 15rep x 3 global styrketrening, (6 øvelser) Ut::tredemøle+sykling, interv 50-75% VO2m, 18min Randomisert til st-trening og ktr-gr 5mnd dynamisk sirkel trening, 60%1RM, 1 time 2ggr/uka 2set, store muskelgrupper. 1 time 2ggr/uke.	NYHA bedr. 2,7 til1,5, Vent AT bedring, arb kap bedr 83W til 100W, VO2 max 16,7 til 17,4,4 (8 % bedring) Max laktatv/akt økt 4,1til5,2mM, økt styrke:Isokin uth kneex25%, Isokin uth, kneflex 18% Uendret EF, EDLV dm, Laktat verdi i hvile, RERhvile/max akt Økt:AT frs 48,9til 54,8(W), evne til å-hev, evne til å løfte vekter, livskvalitet Uendret: VO2max, isokin styrke, isodyn styrke, utholdenhet, HRV, alle akt grad. Compliance 75%
Delagardelle et al. 1999	15 p 3k 11m, EF29%, NYHA 2,7(gj.snit) Vo2max17,3 Alder 57	Prospektiv randomisert 3mnd varighet St og k gr mod.int, 30 sec m aktivitet 3 øvelser Isokinetisk trening Randomisert crossover, 8 uker trening, st komb med ut St:55-65% 1RM+ut:70%max HR, sirkeltrening, 7 stasjoner, 1tome 3ggr/uke	Økt VO2max til 16,9+-3,8(10,46%ø), FBF i hvile, submax akt og v iskemi, styrke. utholdenhet Power v/VO2max, max laktat, HRV, max laktat
Cider et al. 1997	12p st gr, 12p k.gr 3k 9m, EF?, CAD10, CM1, Klaffes1p, NYHAI 7p, NYHAIII 5p, VO2max14,9+-8,5	Randomisert crossover, 8 uker trening, st komb med ut St:55-65% 1RM+ut:70%max HR, sirkeltrening, 7 stasjoner, 1tome 3ggr/uke	Økt:VO2max 22,0+-1,5 (12,8%ø), aktivitesvarighet, Submax HR, Rpp lavere ved 60W og 80W MVC-7 øker, dvs ved alle 7 øvelser Uendret:vekt, max HR, RPP, RPE RHBF-10:max vasodil kap økt, FBFrespons til Ach økt, FBFrespons til SNP økt under best foruts. Uendret tot.kol, HDLkol og LDL kol
Selig et al. 2004	39p tot, s gr:4k, 15m s gr, EF 27+-7%, CAD 11, DCM 8 NYHA 2,4+-5, VO2max15,3+-3,7, Alder 65-13	Randomisert crossover, 8 uker trening, st komb med ut St:55-65% 1RM+ut:70%max HR, sirkeltrening, 7 stasjoner, 1tome 3ggr/uke	Økt:VO2max 22,0+-1,5 (12,8%ø), aktivitesvarighet, Submax HR, Rpp lavere ved 60W og 80W MVC-7 øker, dvs ved alle 7 øvelser Uendret:vekt, max HR, RPP, RPE RHBF-10:max vasodil kap økt, FBFrespons til Ach økt, FBFrespons til SNP økt under best foruts. Uendret tot.kol, HDLkol og LDL kol
Maiorana et al. 2000	13p, VO2max19,5+-1,2, CAD7, DCM6, NYHA I-III	Randomisert til 8 ukers treningsprogram/ikke trening 1.periode:helkroppss styrketrening, 55-65% av 1RM helkroppss styrketrening, 3ggr/uke, 7styrke øvelser kombinert med 8uth. Øvelser 70-80%max HR, 45sec	Økt:VO2max 22,0+-1,5 (12,8%ø), aktivitesvarighet, Submax HR, Rpp lavere ved 60W og 80W MVC-7 øker, dvs ved alle 7 øvelser Uendret:vekt, max HR, RPP, RPE RHBF-10:max vasodil kap økt, FBFrespons til Ach økt, FBFrespons til SNP økt under best foruts. Uendret tot.kol, HDLkol og LDL kol
Maiorana et al.. 2000	12p i intev gr, EF26-3% VO2max19,5%, CAD8 ,IDCM4 NYHAI-III, Alder60+-2	Randomisert til 8 ukers treningsprogram/ikke trening 1.periode:helkroppss styrketrening, 55-65% av 1RM helkroppss styrketrening, 3ggr/uke, 7styrke øvelser kombinert med 8uth. Øvelser 70-80%max HR, 45sec	Økt:VO2max 22,0+-1,5 (12,8%ø), aktivitesvarighet, Submax HR, Rpp lavere ved 60W og 80W MVC-7 øker, dvs ved alle 7 øvelser Uendret:vekt, max HR, RPP, RPE RHBF-10:max vasodil kap økt, FBFrespons til Ach økt, FBFrespons til SNP økt under best foruts. Uendret tot.kol, HDLkol og LDL kol

Conraads et al. 2002	23 pasienter, 7k, 16m, EF 26% CAD 12:VO2max16,4, IDCM 11:VO2max21,5 NYHAII 11p, NYHAIII-IV 12p 10 friske pasienter sml utgverdier, blodprøver	Ikke randomisert, 4mnd med st og ut komb ST:50%1RM, 10rep, 2 serier, 30min , 1 time 3ggr/uka UT:HR v/90%VT, Sykling+jogging Måler IL-6, TNF-a,sTNFR1, sTNFR2, ELISA	Utgangsverdier for cytokoner og TNF-a reseptorer er sign økt i forhold til frisk k gruppe Etter interv., Nedgang sTNFR1, Bedret NYHA-kl, økt arb rate v anaerob terskel økt, økt submax aktivitetskap, max arb rate, bedret arb effektivitet CAD gr:Økt VO2maxtil19,2,(17,4%ø), økt VO2 v AT,nedgang i TNFR2 Uendret TNF a og il-6 plasma begge gr
Levinger et al. 2000	15m totalt S.t g 8p, EF35,4+-6,3, VO2max 14, 4+-2,8, NYHA? Alder57,3(gjsn) Kg 7 fp	Matched=randomisert? 8 ukers varighet, Styrketrening 40-60% 1RM 15 rep, 9 ulike øvelser, 3ggr/uka først. Senere: 80-90%1RM 8-12 rep, 3 serier Livskvalitet vurdert V/ Minnesota living with chronic heart failure(Lifhe) .	Økt:VO2max 19%, styrke 18%, Gangtid 11%, QoL 87% Uendret:HR hvile, max; BT hvile
Grosse et al. 2001	27 kandidater for hjertetransp St gr:3k, 11m, EF 28,3+-16,1% VO2max 12,4+-3,3 NYHA 3+-0,4, CAD5, DCM9 Alder 56, 6	Prospektiv randomisert, 12 uker 15rep 15%1RM, 4 muskelgr, 4ggr/uke	Økt:VO2max til 14,2(14,5%), styrke, NYHA-klasse bedr, HR hvile lavere
Delagardelle et al. 2002	20 menn U t gr:EF 30,7%, VO2max 19,3 CAD 10, NYHA 2,5, Max laktat 4,9, Alder 60,4 S.t og ut:EF 26,7% VO2max 16,7, NYHA 2,7 Max laktat 3,87, Alder56,3	Randomisert til ut eller st og ut. Kombinert, 4mnd Ut:Ergom.sykkel, interv., 2minx50%VO2max og 2min75%VO2max, Tils. 40 min økt Ut-og st-trening:20min UT først +10rep x 60%1RM, 3 serier m pause.1RM oppgraderes etterhvert.	U-trening:Bedret NYHA, bedret arb.kap, bedret peak torque, bedr. muskul uthold. Nedg EF, Nedg FS, Økt LVEDdm, VO2max uendr, Nedg peak laktat S+U-trening:Bedret NYHA, bedret arb kap, bedret arb kap, bedret musk uthol, økt EF, økt FS nedg LVED, økt VO2max8%, økt laktat peak25%, økt arb.kap10%, økte styrke param, Peak torque,økt kroppsvekt
Tyni-Lenne et al. 2001	24p tot. Treningsgr 16:8k,8m EF30%, NYHAII 11p, NYHAIII 5p CAD 10, IDCM6, Alder 63	Randomisert til t.gr eller k.gr, 8 ukers varighet 2 x 25rep med elastisk strikk til 13 Borg scale18, sentral utmattelse, 1 time 3ggr/uje, 45min.prgang Perifer utmattelse 13-16 , Borg scale18 Trenere m elastiske bånd, 1 muskelgr av gangen uten pause	Økt:VO2max8%, max arb rate 13%, 6min walk 11%, Max HR , QoL økt Nedg i katekolam i hvile og ved aktivitet, HR i hvile uendret, uendret laktat i hvile og ved trening.
Braith, et al. 2005	15p 7p i st. gr=7 m. CAD 4p, IDCM 3.p. Alder 52+-2	Randomisert til st. gr eller k.gr. 6 mnd Oppstart 2mnd e. tx 50%1RM, max 15rep, etterhvert 15RM 2g/uka overkr og underex	St.gr: økt LDL aktivitet, sitrat syntase akt. Økt 40%, HACoA uendr. økt type 1 fibre73%, red type 2 xfibre 33%. Økt styrke 2, 5 ganger mer økt styrke i st.gr, 2 ganger mer økning i LDL akt.enn i k.gr. K.gr.Økt LDL aktivitet, uendr sitrat syntase aktivitet, reduksj., uendret HACoA aktivitet. Type 1fibre 29%, økning type 2x 17%
Jonsdottir et al. 2006	43p St gr:16m, og 5k, EF41,5+-13,6 VO2max 14,92, NYHA II ogIII CAD18, AF1, Klaffesykl Hyp.tensjl	Begge gruppene gjennomfører ”gåprogr”, hjemmebasert. Randomisert til tr.gr(st+ut) eller k.gr.r. St:20-25%1RM og 35-40%1RM og 10min oppv. og 15 minergometersykkel. 3 undervisnings seksjoner :ernæring, fysisk aktivitet, hvile	Tr.gr:økt aktivitetsvarighet, arbeidsmengde på ergometersykkel, 6min.gangtest:7%økn. Muskelstyrke økt m/24% Uendret:VO2max, EF, ANP, BNP, livskvalitet Rehospitalisering st-gruppe2 etter 12 mnd, 7 etter 28 mnd, Ingen pga hjertesvikten K-gruppe:5 etter 12 mnd, 11 etter 28mnd, 3pga hjertesvikten. 2 dødsfall i hver gruppe fra 12- 28mnd

Tabelltekst: NYHA:New York Heart Association, EF:ejection fraction, p:pasienter, tr.gr:treningssgruppe, k.gr:kontrollgruppe, st:styrketrening, ut:utholdenhetstrening, IDCM:idiopathic dilated cardio myopaty., CAD: coronary artery disease, kongCM:congestiv cardio myopaty, RM:repetition maximum, FBF:forearm bloodflow, ventAT:ventilatory anaerob treshold, EDLVdm: enddiastolic left ventricle diameter. RER:respiratory exchange ratio, HRV:heart rate variability.

Diskusjon

Muskelstyrke hos hjertesviktpasienter:

Harrington et al viste ved en randomisert, kontrollert studie i 1997 at hjertesviktpasienter har redusert muskelstyrke i m. quadriceps sammenlignet med en aldersjustert frisk kontrollgruppe. Tverrsnittsareal av lårmuskulatur (hamstringsmuskulatur, m.sartorius og m.gracilis) var signifikant lavere hos hjertesviktpasientene, det samme gjaldt maksimal kraft utviklet pr. enhet muskel. Dette fenomenet ble sett selv ved lettgradig hjertesvikt. Redusert kraft hos hjertesviktpasienter er et resultat av atrofi og redusert effektivitet i selve muskelen. Muskelstyrke korrelerer med $VO_2\max$ hos hjertesviktpasienter (Harrington et al).

Mange hjertesviktpasienter mangler styrke til å utføre dagligdagse aktiviteter, og økt styrke i muskulatur vil dermed representere en viktig funksjonsbedring (Delagardelle and Feiereisen, 2005).

Økt muskulær styrke hos hjertesviktpasienter som effekt av trening ses i 11 av 16 refererte studier.

Flere studier kombinerer styrke og utholdenhetstrening, hvilket gjør det vanskelig å isolere effekt av de to ulike treningsformene. Det er dessuten vist at utholdenhetstrening alene gir økt styrke i muskulatur, men da i mindre grad enn etter styrketrening og styrketrening kombinert med utholdenhetstrening (Pu et al., 2001). 6 av 7 rene styrketreningsstudier viste økt styrke hos sviktpasienter etter treningsperioden. Cider et al kunne imidlertid ikke vise til signifikant økning i styrke (isokinetisk og isometrisk) målt ved standardisert test av kneekstensorer før og etter treningsopplegg bestående styrketrening av over-og underekstremiteter av moderat intensitet. De viser imidlertid til en signifikant økning i evnen til å løfte tyngre vekter i intervensjonsgruppen, hvilket kan innebære bedret funksjonsevne. Det er videre naturlig å anta at økt styrke generelt i over-og underekstremitet her ikke reproduseres ved standardisert styrketest der kun styrke i kneekstensorer vurderes.

Det er en svakhet ved en rekke av studiene at de ikke har inkludert frisk kontrollgruppe. Det ville være interessant å vurdere effekt av trening hos hjertesviktpasienter opp mot effekt hos friske. Oka et al fant ikke signifikant økning i styrke ved endt studie. Dette er en studie som baserer seg på hjemmetrening: kombinert styrke- og utholdenhetstrening. Etterlevelse er her vurdert ut ifra pasientenes selvrapporing, og det er betraktelig dårligere etterlevelse for styrke (87% for overekstremitet og 75% for underekstremitet)- enn for utholdenhetsdelen (110%). At treningen her ikke overseres av fagpersonell kan dessuten medføre at øvelsene utføres med for lav belastning, eventuelt med ikke-optimal teknikk.

Fibertypeskifte.

Hos en frisk person vil oppstart av styrketrening medføre en overgang fra type 2b til type 2a fibre i skjelettmuskulatur. En videre overgang til type 1 fibre er muligens oppnåelig med utholdenhetstrening (Raastad, 2006). Det er tidligere vist at hjertesviktpasienter har lavere prosentandel type 1 fibre og høyere prosentandel type 2b fibre enn det man finner i skjelettmuskulatur hos friske. Type 2b fibre har lavere oksidativt potensial enn type 1 fibre og man antar derfor at denne maladaptasjonen hos pasientene kan være et stimulus for tidlig anaerob metabolisme ved aktivitet (Sullivan et al., 1990).

I tillegg til aldersrelatert muskelatrofi ser man hos hjertesviktpasienter en spesifikk atrofi av type 1 fibre. Mikroskopisk er atrofi forårsaket av økt mengde apoptose, og apoptosefrekvens korrelerer med redusert aktivitetskapasitet målt som redusert $VO_2\max$ (Gielen et al., 2005).

Fibertypedistribusjon vurderes i 3 av studiene. Man fant fibertypeskift etter styrketrening hos hjertetransplanterte (Braith et al., 2004), men ikke hos hjertesviktpasienter (Pu et al., 2001 og Magnusson et al., 1996). Pu et al fant økning i type 1 fiberareal etter styrketrening. Denne økningen korrelerte med økning i 6 minutter gangtest. Studien til Pu et al skiller ikke mellom type 2a og type 2b fibre og det er dermed ikke mulig å si om man her har overgang fra type 2b til 2a. Magnusson et al fant 9% økning i tverrsnittsareal til m. quadriceps femoris etter styrketrening og økt styrke forklares her delvis med økt fiberareal assosiert med økt muskeltverrsnitt. De poengterer dog at hoveddelen av økningen i styrke skyldtes nevralt adaptasjoner muskulatur (Magnusson et al., 1996).

Etter styrketrening hos hjertetransplanterte fant man 73% økning i type 1 fibre og 33% reduksjon i type 2 fibre. I kontrollgruppen som besto av hjertesviktpasienter som ikke trente fant man 29% reduksjon i antall type 1 fibre og en økning på 17% i type 2x fibre. Effekt på myopati hos hjertetransplanterte er et viktig funn da det tidligere er vist at skjelettmuskelmyopati utviklet ved kronisk hjertesvikt vedvarer etter hjertetransplantasjon (Bussieres et al., 1997).

Endring i kapillærtetthet.

Hjertesviktpasienter har endret kapillarisering i muskulatur, slik at antall kapillærer pr fiber er redusert for både type I og type II fibre, mens ratioen av kapillærer til tverrsnitt fiberareal er normal da fibre gjennomgående er atrofiske og dermed mindre (Sullivan et al., 1990). Duscha et al viste i studie fra 2001 at menn med hjertesvikt har signifikant redusert kapillarisering sammenlignet med frisk kontrollgruppe. Eksperimentelle studier på rotte av Nusz et al fra 2002 viste også en redusert kapillarisering hos rotter med post-infarkt hjertesvikt sammenlignet med SHAM-opererte rotter (Nusz et al., 2003). Kun en studie har sett på kapillarisering i skjelettmuskulatur og endret kapillarisering som effekt av styrketrening hos hjertesviktpasienter (Magnusson et al., 1996). De fant ingen effekt på kapillarisering etter styrketrening alene, men økt kapillarisering etter utholdenhetstrening og etter kombinert styrke og utholdenhetstrening (Magnusson et al., 1996). Ved studie på friske menn har man sett at styrketrening gir økt kapillarisering i skjelettmuskulatur, effekten ble imidlertid ikke funnet før etter 12 uker med trening. 7 uker ut i studien fant man ingen effekt på kapillarisering i skjelettmuskulaturen (Green et al., 1999). I de tidligere nevnte studiene av Pu et al og Magnusson et al trente pasienter i henholdsvis 10 og 8 uker, det er derfor mulig at man hadde sett effekt på kapillarisering av styrketrening alene dersom inervasjonen hadde hatt lengre varighet.

Biokjemiske endringer

Endret metabolisme i skjelettmuskulatur er tidligere vist av blant andre Mancini et al. der man indirekte vurderte oksidativ metabolisme ved MR spektroskopi (31P MRS) og tidskonstanten (T) for gjendannelse av fosfokreatin (PCr). Abnormal T hos hjertesviktpasienter her representerer endret metabolisme i skjelettmuskulatur da T er uavhengig av muskelmasse og arbeidsbelastning. Dette gjør det mulig å skille atrofi, som vil gi mer belastning pr muskelfiber, fra endret metabolisme. Studien viste at T er signifikant lenger for hjertesviktpasientene (Mancini et al., 1992), og dette betyr at metabolismen i skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter er forskjellig fra metabolismen hos friske.

Magnusson et al (1996) viste ved sammenligning av oksidativ kapasitet i muskulatur hos friske og hjertesviktpasienter at hjertesviktpasientene hadde 27% lavere sitrat syntase aktivitet, man så dessuten at sitrat syntase aktivitet var korrelert med $VO_2\max$ (Magnusson et al., 1996).

to styrketreningsstudier har sett på effekt på oksidativ kapasitet hos hjertesviktpasienter. Pu et al. fant økning i sitrat syntase aktivitet etter gjennomført treningsopplegg: Magnusson et al fant imidlertid kun økt enzymaktivitet etter utholdenhetstrening og ikke etter isolert styrketrening. Her har vi altså to relativt like studier med hensyn til treningsintensitet og varighet av treningsprogram med ulike konklusjoner angående effekt av styrketrening på oksidativ kapasitet, det trengs derfor flere og større studier for å vurdere denne effekten av styrketrening hos hjertesviktpasienter. Overbevisende økning i sitrat syntase aktivitet hos hjertetransplanterte ses etter styrketrening (Braith et al., 2004). Man fant 40% økning i sitrat syntase aktivitet i intervensjonsgruppen, og uendrede forhold i kontrollgruppen. Effekt av utholdenhetstrening hos transplanterte er tidligere vurdert av Schaufelberger et al i en studie der hjertetransplanterte trente på ergometersykkel (Schaufelberger et al., 2001). Man fant her ingen endring i sitrat syntase aktivitet i biopsier fra m. vastus lateralis tatt en, tre, seks og ni måneder etter transplantasjonen. Myopati i skjelettmuskulatur vedvarer etter transplantasjon og bidrar til redusert aktivitetstoleranse hos transplanterte (Braith et al., 2004). Intervensjoner som bedrer denne myopati vil derfor være et viktig angrepspunkt for bedret funksjonskapasitet i denne pasientgruppen.

Studier gjort på hjertesviktpasienter og studier gjort på hjertetransplanterte med bakgrunn i hjertesvikt kan ikke direkte sammenlignes. Myopati hos hjertetransplanterte er forårsaket av til grunnliggende hjertesykdom i tillegg til glukokortikoidbehandling gitt i forbindelse med transplantasjon. Hjertetransplanterte er også en betraktelig dårligere pasientgruppe sammenlignet med pasientene som inngår i de fleste treningsstudiene. Studien på hjertetransplanterte er dessuten av betraktelig lenger varighet.

Magnusson et al fant ingen endring i glykolytisk enzymaktivitet, vurdert ut ifra PGK og LDH etter hverken ved isolert styrke eller utholdenhetstrening eller ved kombinasjon av disse treningsformene. Hos hjertetransplanterte fant man økning i glykolytisk enzymaktivitet etter styrketrening i både intervensjons- og i kontrollgruppa. Økningen i enzymaktivitet var dobbelt så stor i intervensjonsgruppa. Glykolytisk enzyminnhold i skjelettmuskulatur er tidligere vist å være redusert hos hjertesviktpasienter sammenlignet med friske (Sullivan et al., 1990). Det er altså ingen sikre holdepunkter for at styrketrening bedrer glykolytisk kapasitet, og det kan vel også diskuteres hvorvidt dette eventuelt ville hatt en funksjonell betydning for hjertesviktpasientene.

Livskvalitet:

5 studier vurderer endring i livskvalitet som effekt av trening. Ulike spørreskjemaer ble brukt. Livskvalitet avhenger av tilstedeværelse av mental og fysisk velvære i dagliglivet. Hos hjertesviktpasienter vil livskvalitet påvirkes av symptomer som dyspne, tretthet, og hvordan disse symptomene begrenser pasientens liv. I tillegg vil psykologiske aspekter som angst og depresjon som følge av å ha en alvorlig sykdom kunne forringe hjertesviktpasientens livskvalitet. Det er vist av hjertesviktpasienter har svært dårlig livskvalitet og at de har dårligere livskvalitet enn andre pasienter med alvorlig kronisk sykdom.

Behandling av kronisk hjertesvikt retter seg mot å forsinke/stanse progresjon av sykdommen, bedre symptomer og å øke livskvaliteten. Minnesota Living with heart failure er et mye brukt sykdomsspesifikt spørreskjema. Det måler hvordan det å ha kronisk hjertesvikt virker inn på fysiske, sosialøkonomiske og psykologiske aspekter av pasientenes liv. De ulike subskalaene er vist å være mindre reproduerbare enn totalskår. Høyere skår representerer her høyere livskvalitet (Dunderdale et al., 2005). Lihfe er brukt av Levinger et al og Tyni Lenne et al. De viser begge til økt livskvalitet etter endt studie. Levinger et al viste dessuten at økt livskvalitet

var korrelert med økt styrke og økning i $VO_2\text{max}$. Også Tyni Lenne et al viser at bedret livskvalitet var assosiert med økt funksjonskapasitet vurdert ut ifra 6 minutters gangtest og $VO_2\text{max}$. I begge disse studiene kan derfor bedring i livskvalitet relateres til bedret funksjonskapasitet og mindre symptomer i form av tretthet og dyspne, dette med bakgrunn i muskulære adaptasjoner til trening.

Imidlertid er økt livskvalitet også rapportert uten at treningen har hatt effekt på aktivitetstoleranse (Oka et al., 2000). Pasientene i Oka et al sin studie rapporterer om mindre symptomer (tretthet og dyspne) og bedret livskvalitet etter gjennomført intervensjon på tross av at parametre som $VO_2\text{max}$ og anaerob terskel er uendret. Det må dermed være andre faktorer enn adaptasjoner i muskulatur som er utslagsgivende for symptomrapportering i denne studien. Trening kan tenkes å ha effekt på psykososiale forhold og på mestring av kronisk sykdom generelt, uten at jeg vil gå nærmere inn på dette her. Cider et al fant ingen signifikant forskjell i livskvalitet mellom styrketreningsgruppen og kontrollgruppen (hjertesviktpasienter som ikke trente). Man fant imidlertid bedring i kontrollgruppen, vurdert ved Nottingham health profile (NHP), i den delen som angår sosialt liv, hobbyer og ferier.

Jonsdottir et al fant signifikant bedre aktivitetsrelatert livskvalitet i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, men ingen forskjell i livskvalitet totalt sett mellom gruppene. Bedret funksjonskapasitet i form av signifikant bedring ved 6 minutters gangtest gjenspeiles ikke i bedret total livskvalitet i denne studien. Gjennomgang av endret livskvalitet i de 5 ulike skjemaene viser at dette er et vanskelig parameter å forholde seg til både pga ulike skjemaer og fordi livskvalitet er et så klart kvalitativt parameter at den vanskelig kan kvantifiseres. Endring i en del av livskvalitet (for eksempel aktivitetsrelatert livskvalitet) som ikke gjenspeiles i bedret total livskvalitet bør etter hva jeg forstår karakteriseres som bedring i subjektiv aktivitetstoleranse da det for å være livskvalitetsrelatert må gjenspeile seg i den totale livskvaliteten.

$VO_2\text{max}$:

$VO_2\text{max}$ hos hjertesviktpasienter er det mest objektive mål for maksimal arbeidsskapasitet. Det er dessuten blant de viktigste prediktorer for overlevelse og for når det er indisert å utføre hjertetransplantasjon (Pardaens et al., 2000). Den prediktive verdi av redusert $VO_2\text{max}$ er bare gyldig når redusert $VO_2\text{max}$ er forårsaket av hjertesvikt. Riktig vurdering av testen forutsetter at pasienten når anaerob terskel, noe som indikerer at intensiteten ved aktiviteten overstiger det pasienten kan oppnå ved det kardiovaskulære system på aerobt grunnlag (Pardaens et al., 2000). De refererte studiene har vist at styrketrening øker $VO_2\text{max}$ hos hjertesviktpasienter, det samme gjør utholdenhetstrening alene samt utholdenhetstrening kombinert med styrketrening.

Hos friske er $VO_2\text{max}$ begrenset av minuttvolum, mens det hos hjertesviktpasienter også i vesentlig grad er begrenset av muskulaturens evne til å utnytte oksygen. Begrenset evne til oksygenutnyttelse i muskulatur kan være forårsaket av muskelens manglende evne til å utnytte blodperfusjon ved vasokonstriksjon, tap av muskelmasse eller pga abnormaliteter i muskelmetabolismen, evt kan en kombinasjon av disse faktorene gi redusert oksygenopptak i muskulatur ved aktivitet hos hjertesviktpasienter (Drexler and Coats).

14 studier tar for seg endring i $VO_2\text{max}$ som effekt av trening. 4 av studiene viser til $VO_2\text{max}$ økning etter styrketrening alene og like mange rene styrketreningsstudier viser uendret $VO_2\text{max}$ etter intervensjon. Det ser altså ut til at styrketrening kan gi en bedring av $VO_2\text{max}$ selv om dette ikke er rapportert i alle studiene. Årsaken til inkonsistente funn kan være ulik treningsintensitet, treningsvarighet og ulikheter mellom pasientgruppene.

Anaerob terskel

Anaerob terskel finnes ved at man måler laktat i blod under anstrengelse. Et estimat for anaerob terskel kan finnes ved å måle konsentrasjon av CO₂ og O₂ i ekspirasjonsluft. Sullivan og Cobb har vist at trening hos hjertesviktpasienter utsetter ventilatorisk anaerob terskel og bedrer submaksimal aktivitets toleranse (Sullivan and Cobb, 1990). Kun to av artiklene viser økning i anaerob terskel som effekt av trening. I begge tilfellene brukes ventilatorisk anaerob terskel som mål, dette er et indirekte estimat av anaerob terskel, og et usikkert estimat av effekt. Hvis man skal legge vekt på disse resultatene viser de at styrketrening og styrketrening kombinert med utholdenhetstrening gir bedre aerob arbeidskapasitet hos hjertesviktpasienter.

Ejeksjonsfraksjon

Styrketrening har tradisjonelt ikke blitt anbefalt til hjertesviktpasienter av frykt for at det skulle medføre aksellerering av remodellering i venstre ventrikkel og redusert ejeksjonsfraksjon. En studie fra 1985 viste at isometrisk styrketrening ga redusert slagvolum hos hjertesviktpasienter (Elkayam et al., 1985), og isometrisk trening er pr i dag ikke anbefalt hos hjertesviktpasienter. Det er imidlertid senere vist at dynamisk styrketrening er en trygg treningsform for hjertesviktpasienter, og dynamisk styrketrening generelt sett kan anbefales til hjertesviktpasienter (Volaklis and Tokmakidis, 2005). Levinger gjorde i 2005 en studie for å vurdere effekt av dynamisk styrketrening på venstre ventrikkel og konkluderte med at dette er en trygg treningsform som ikke resulterer i redusert venstre ventrikkel kontraktilitet, EF eller fractional forkortning (FF) (Levinger et al., 2005a).

EF er ikke korrelert med NYHA klasse, livskvalitet, skjelettmuskelmorfologi eller skjelettmuskelfunksjon (Pu et al., 2001). Det er dessuten vist at det ikke er noen korrelasjon mellom ejeksjonsfraksjon og VO₂max (Harrington et al., 2000). Kun en studie viser til bedring i EF og FS etter endt treningsstudie (Delagardelle et al. 2002). Bedring i kardiale parametre (EF og FS) var tilstede i gruppen som trente styrke og utholdenhet kombinert, mens pasientene som kun trente utholdenhet i løpet av samme periode hadde en reduksjon i EF og FS. Det er likevel vanskelig å konkludere med at styrketrening har effekt på kardiale parametre da andre studier ikke har funnet bedring i EF etter styrketrening (Jonsdottir et al., 2006), (Pu et al., 2001), Delagardelle et al, 1999 og Magnusson et al., 1996). Spesielt for pasientene i denne studien (Delagardelle et al. 2002) var at de nylig var utskrevet fra sykehus (oppstart av trening seks uker etter utskrivelse). En kan dermed forvente en bedring av EF som egentlig er en normalisering fra en akutt forverring, videre kan reduksjon i EF i gruppen som kun trener utholdenhet være et resultat av svingninger i kardiale parametre som karakteriserer en sykdom i ustabil fase.

NYHA

Bedring i NYHA klasse etter gjennomført treningsarbeid gjenspeiler at pasienten som resultat av treningen har fått bedret daglig funksjon og har mindre symptomer ved aktivitet. Bedring i NYHA-klasse ses i 4 av studiene, i en av disse trente pasienten kun styrketrening.

6 minutters gangtest

6 minutters gangtest er kun brukt for vurdering av treningseffekt i 4 studier. Dette er en test der submaksimal aktivitetskapasitet vurderes, og dermed en test som gjenspeiler funksjonskapasitet ved daglige gjøremål. En annen fordel med denne testen er at den er lett å gjennomføre samt at resultatene er reproducerbare (Larsen et al., 2001a). 6 minutters gangtest vil i større grad enn økning i VO₂max gjenspeile bedret funksjonskapasitet ved daglige aktiviteter. Det er derfor synd at ikke flere av studiene har brukt denne testen for å vurdere

effekt av intervensjon. Signifikant økning i 6 minutters gangtest ses i 3 av studiene, alle disse studiene var rene styrketreningsstudier. Insignifikant økning ble sett i studie av Hare et al. Testen er ikke brukt for å vurdere effekt etter studier med utholdenhetstrening, evt utholdenhetstrening kombinert med styrketrening. Utholdenhetstrening er tidligere vist å ha effekt i form av bedring ved 6 minutters gangtest (Larsen et al., 2001b).

Antiinflammatorisk effekt

Kronisk hjertesvikt karakteriseres av en lavgradig inflammatorisk tilstand (Aukrust et al., 2005) Det er påvist produksjon av cytokiner i myocytter (Gielen et al., 2003) og (Plomgaard et al., 2005). Det er mulig at lavt minuttvolum ved aktivitet kombinert med endotelial dysfunksjon gir gjentatt iskemi med følgende produksjon av reaktive oksygen metabolitter som virker proinflammatorisk lokalt (Gielen et al., 2003). Cytokiner er vist å interferere med metabolske prosesser, Ca^{2+} omsetning i muskulatur samt å påvirke det kontraktile apparat. Dersom trening kan ha en antiinflammatorisk effekt vil dette kunne motvirke den katabole tilstanden en ser ved hjertesvikt og gi bedret muskelfunksjon. Hvorvidt det vil kunne ha en effekt på hjertet er uvisst.

I studie av Conraads et al ble lokal antiinflammatorisk effekt av styrketrening kombinert med utholdenhetstrening vurdert. De fant forhøyede utgangsverdier av cytokiner og cytokinreseptorer i plasma hos hjertesviktpasienter sammenlignet med friske. Etter kombinert styrke og utholdenhetstrening fant man nedgang sTNFR1 for hele gruppen av pasienter. IL-6 og TNF α nivåer i plasma forble uendret. Hos hjertesviktpasienter med til grunnliggende iskemisk hjertesykdom fant man en nedgang i sTNFR2, dog ikke blant pasienter med idiopatisk dilatert venstre ventrikkel (IDCM) som etiologi. Forskjell mellom de to gruppene mht effekt av trening kan forklares med ulik effekt avhengig av etiologi. Imidlertid var pasientene med IDCM i utgangspunktet friskere, med høyere oksygenopptak ved anaerob terskel, og dessuten høyere maksimal arbeidsrate. En kan slik tenke seg at bedringspotensialet er større blant pasientene med iskemisk hjertesykdom. Studien viste videre at endring i TNF α -reseptor er korrelert med økt arbeidsrate og arbeidseffekt, men ikke med økt oksygenopptak.

Larsen et al (2001b) viste i studie på hjertesviktpasienter i NYHA-klasse II og NYHA-klasse III at aerobisk trening av moderat intensitet gir reduserte nivåer av TNF α i plasma og videre at denne antiinflammatoriske effekten korrelerer med bedring i 6 minutters gangtest. Conraads et al kunne ikke vise til en slik effekt. I Conraads et al sin studie ble cytokin- og cytokinreseptornivå målt i plasma, endringer i lokal produksjon av cytokiner ble ikke vurdert. Gielen et al har tidligere vist at trening har en lokal antiinflammatorisk effekt i skjelettmuskulatur ved at lokale cytokinnivåer (TNF α , IL-1 beta og IL-6) var redusert etter trening samtidig som man ikke fant tilsvarende endringer i cytokinnivå i serum. En slik lokal antiinflammatorisk effekt vil ikke bli fanget opp ved Conraads et al sin studie da cytokinnivå lokalt ikke vurderes her.

Endringer i blodstrøm

Hjertesviktpasienter har redusert perifer perfusjon i arbeidende muskulatur ved aktivitet og redusert metabolsk vasodilatorisk kapasitet i arterioler som et resultat av endotelial dysfunksjon (Drexler and Coats, 1996). Dette medvirker til muskulær dysfunksjon og symptomer som dyspne og fatigue. Disse symptomene vil igjen være funksjonsbegrensende og pasienten immobiliseres slik at man får en ond sirkel med videre dekondisjonering og inaktivitet (Fang and Marwick, 2003). ACE-hemmer reverserer dilatasjonsinabilitet i motstandskar hos hjertesviktpasienter, det tar imidlertid uker til måneder før man ser denne

effekten. Dette forklares med at det tar noe tid å reversere strukturelle endringer i blodkar (Drexler and Coats, 1996).

Selig et al fant etter 3 måneders styrketrening økt blodperfusjon i underarm i hvile, ved submaksimal intensitet og etter iskemi. Maionara et al fant etter styrketrening kombinert med utholdenhetstrening bedret endotelavhengig og endoteluavhengig vasodilatasjon i underarm, dette på tross av at treningsprotokollen ikke inneholdt aktiviteter der underarm ble trent. Effekt av trening på motstandskar ble derfor vurdert å være en generell effekt av treningen. Det ser dermed ut til at styrketrening, evt kombinert med utholdenhetstrening gir økt vasodilatasjon hos hjertesviktpasienter og en ser slik at dynamisk muskeltrening reverserer perifer maladaptasjon hos hjertesviktpasienter.

Hjerteratevariabilitet

Hjerteratevariabilitet (HRV) er et godt estimat for hjertets autonome funksjon og redusert HRV er markør for dårlig prognose hos hjertesviktpasienter (Nolan et al., 1998) HRV predikerer kardiovaskulære hendelser, særlig kardial død forårsaket av ventrikulære arytmier, og koronar sykdom. En økning i HRV er fordelaktig og viser et skifte i sympatovagal balanse mot parasympatisk predominans (Cider et al., 1997). Øket hjerteratevariabilitet er tidligere funnet etter utholdenhetstrening (Coats et al., 1992). 3 studier vurderte endring i HRV som effekt av styrketrening hos hjertesviktpasienter. Selig et al fant økt HRV etter styrketrening, i motsetning til Hare et al og Cider et al som ikke fant slike effekter. Det må flere og større styrketreningsstudier til før man kan si noe konklusivt om styrketrenings effekt på HRV

Konklusjon

For å oppsummere vil jeg si at det er gjort for få studier som ser på styrketrening alene og dets effekt på hjertesviktpasienter. I tillegg er det kun unntaksvis at studiene har en frisk kontrollgruppe. Det er imidlertid god evidens for at hjertesviktpasienter responderer på styrketrening med økt kraft i muskulatur. Det er også gode holdepunkter for bedring av arbeidskapasitet, målt ved VO_2 max og 6 minutters gangtest. Økt perfusjon i muskulatur er også observert etter denne typen trening. Styrketrening er vist å gi en bedring i NYHA klassifisering samt en bedring av livskvalitet. Dette er funn av sentral betydning. Når det gjelder biokjemiske og morfologiske effekter som bakgrunn for de funksjonelle endringene er det gjort for få studier til at man kan si noe tilnærmet sikkert om dette.

REFERANSER

1. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. [Review] [108 refs]. *Annals of Medicine*.37(2):74-85. 2005.
2. Braith RW, Magyar PM, Pierce GL, Edwards DG, Hill JA, White LJ, Aranda JM, Jr. Effect of resistance exercise on skeletal muscle myopathy in heart transplant recipients. *American Journal of Cardiology*.95(10):1192-8. 2005.
3. Bussieres LM, Pflugfelder PW, Taylor AW, Noble EG, Kostuk WJ. Changes in skeletal muscle morphology and biochemistry after cardiac transplantation. *American Journal of Cardiology*.79(5):630-4. 1997.
4. Camm AJ. Cardiovascular disease, cardiac failure. *Clinical medicine*. Kumar;Clark[11]. 2001.
5. Cider A, Tygesson H, Hedberg M, Seligman L, Wennerblom B, Sunnerhagen KS. Peripheral muscle training in patients with clinical signs of heart failure. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*.29(2):121-7. 1997.
6. Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*.49(3):225-31. 1995.
7. Coats AJS, Adamopoulos SM, Radaelli AM, Mccance AD, Meyer TEFS, Bernardi LM, Solda PLM, Davey PM, Ormerod OM, Forfar CF, Conway JF, Sleight PF. Controlled Trial of Physical Training in Chronic Heart Failure: Exercise Performance, Hemodynamics, Ventilation, and Autonomic Function. [Article]. *Circulation* 85[6], 2119-2131. 1992.
8. Colucci W. Evaluation of the patient with suspected heart failure. 2005.
9. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, Brutsaert DL. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease.[see comment]. *European Heart Journal*.23(23):1854-60. 2002.
10. Dahl HA, Rinvik E. Generelt om musklene. [9]. 1999. Menneskets funksjonelle anatomi.
11. Delagardelle C, Feiereisen P. Strength training for patients with chronic heart failure. [Review] [41 refs]. *Europa Medicophysica* 41[1], 57-65. 2005.
12. Delagardelle C, Feiereisen P, Autier P, Shita R, Krecke R, Beissel J. Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.34(12):1868-72. 2002.
13. Delagardelle C, Feiereisen P, Krecke R, Essamri B, Beissel J. Objective effects of a 6 months' endurance and strength training program in outpatients with congestive heart failure. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.31(8):1102-7. 1999.
14. Drexler H, Coats AJ. Explaining fatigue in congestive heart failure. [Review] [83 refs]. *Annual Review of Medicine*.47:241-56. 1996.

15. Dunderdale K, Thompson DR, Miles JN, Beer SF, Furze G. Quality-of-life measurement in chronic heart failure: do we take account of the patient perspective?. [Review] [97 refs]. *European Journal of Heart Failure*.7(4):572-82. 2005.
16. Duscha BD, Annex BH, Keteyian SJ, Green HJ, Sullivan MJ, Samsa GP, Brawner CA, Schachat FH, Kraus WE. Differences in skeletal muscle between men and women with chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology* 90[1], 280-286. 2001.
17. Duscha BD, Kraus WE, Keteyian SJ, Sullivan MJ, Green HJ, Schachat FH, Phippen AM, Brawner CA, Blank JM, Annex BH. Capillary density of skeletal muscle: A contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *Journal of the American College of Cardiology*.Vol.33(7)(pp 1956-1963), 1999. [7], 1956-1963. 1999.
18. Elkayam U, Roth A, Weber L, Hsueh W, Nanna M, Freidenberger L, Chandraratna PA, Rahimtoola SH. Isometric exercise in patients with chronic advanced heart failure: hemodynamic and neurohumoral evaluation. *Circulation*.72(5):975-81. 1985.
19. Fang ZY, Marwick TH. Mechanisms of exercise training in patients with heart failure. [Review] [41 refs]. *American Heart Journal*.145(5):904-11. 2003.
20. Geneser F. Muskelvæv. Histologi-på molekylærbiologisk grundlag. [13]. 2001.
21. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*.Vol.42(5)(pp 861-868), 2003.Date of Publication: 03 SEP 2003. [5], 861-868. 2003.
22. Gielen S, Adams V, Niebauer J, Schuler G, Hambrecht R. Aging and heart failure - similar syndromes of exercise intolerance? Implications for exercise-based interventions. *Heart Failure Monitor*.4(4):130-6. 2005.
23. Green H, Goreham C, Ouyang J, Ball-Burnett M, Ranney D. Regulation of fiber size, oxidative potential, and capillarization in human muscle by resistance exercise. *American Journal of Physiology*.276(2 Pt 2):R591-6. 1999.
24. Grosse T, Kreulich K, Rödinger W. Peripheres Muskelkrafttraining bei Schwerer Herzinsuffizienz. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 52, 11-14. 2001.
25. Hare DL, Ryan TM, Selig SE, Pellizzer AM, Wrigley TV, Krum H. Resistance exercise training increases muscle strength, endurance, and blood flow in patients with chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*.83(12):1674-7, A7. 1999.
26. Harrington D, Chua TP, Coats AJS. The effect of salbutamol on skeletal muscle in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*.Vol.73(3)(pp 257-265), 2000.Date of Publication: 31 MAY 2000. [3], 257-265. 2000.
27. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects.[see comment]. *Circulation*.88(1):107-15. 1993.
28. Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*.8(1):97-101. 2006.
29. Larsen AI, Aarsland T, Kristiansen M, Haugland A, Dickstein K. Assessing the effect of exercise training in men with heart failure; comparison of maximal, submaximal and endurance exercise protocols.[see comment]. *European Heart Journal*.22(8):684-92. 2001a.

30. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology*.88(7):805-8. 2001b.
31. Larsen AI, Dickstein K. Exercise training in congestive heart failure. A review of the current status. *Minerva Cardioangiologica*.53(4):275-86. 2005.
32. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity.[see comment]. *International Journal of Cardiology*.83(1):25-32. 2002.
33. Levinger I, Bronks R, Cody DV, Linton I, Davie A. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*.105(2):159-63. 2005a.
34. Levinger I, Bronks R, Cody DV, Linton I, Davie A. Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications. *International Journal of Cardiology*.102(3):493-9. 2005b.
35. Loh E. Exercise capacity and VO₂ in heart failure. Up to date artikkel. 2006.
36. Lunde PK, Verburg E, Eriksen M, Sejersted OM. Contractile properties of in situ perfused skeletal muscles from rats with congestive heart failure. *Journal of Physiology*.540(Pt 2):571-80. 2002.
37. Magnusson G, Gordon A, Kaijser L, Sylven C, Isberg B, Karpakka J, Saltin B. High intensity knee extensor training, in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. *European Heart Journal*.17(7):1048-55. 1996.
38. Magnusson G, Kaijser L, Sylven C, Karlberg KE, Isberg B, Saltin B. Peak skeletal muscle perfusion is maintained in patients with chronic heart failure when only a small muscle mass is exercised. *Cardiovascular Research*.33(2):297-306. 1997.
39. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Collis J, Goodman C, Rankin S, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. *Journal of Applied Physiology*.88(5):1565-70. 2000a.
40. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, Green D. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology*.279(4):H1999-2005. 2000b.
41. Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure.[see comment]. *Circulation*.85(4):1364-73. 1992.
42. Minotti JR, Massie BM. Exercise training in heart failure patients. Does reversing the peripheral abnormalities protect the heart?[comment]. *Circulation*.85(6):2323-5. 1992.
43. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*.98(15):1510-6. 1998.
44. Nusz DJ, White DC, Dai Q, Phippen AM, Thompson MA, Walton GB, Parsa CJ, Koch WJ, Annex BH. Vascular rarefaction in peripheral skeletal muscle after

- experimental heart failure. *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology*.285(4):H1554-62. 2003.
45. Oelberg DA, Systrom D. Exercise physiology, Up to date. 2006.
 46. Oka RK, De MT, Haskell WL, Botvinick E, Dae MW, Bolen K, Chatterjee K. Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology*.85(3):365-9. 2000.
 47. Pardaens K, Van CJ, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates.[see comment]. *Circulation*.101(10):1152-7. 2000.
 48. Plomgaard P, Penkowa M, Pedersen BK. Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. *Exercise Immunology Review*.11:53-63. 2005.
 49. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, Fielding RA, Singh MA. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology*.90(6):2341-50. 2001.
 50. Raastad T. *Kompendium* . 2006.
 51. Rhoades R, Tanner G. *Muscle Physiology. Medical Physiology*. First edition[8]. 1995.
 52. Schaufelberger M, Eriksson BO, Lonn L. Skeletal muscle characteristics, muscle strength and thigh muscle area in patients before and after cardiac transplantation. *European Journal of Heart Failure* 3, 59-67. 2001.
 53. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. [2], 301-306. 1920.
 54. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD, Bamroongsuk V, Toia D, Krum H, Hare DL. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *Journal of Cardiac Failure*.10(1):21-30. 2004.
 55. Sullivan MJ, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. *Circulation*.81(1 Suppl):II47-58. 1990.
 56. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation*.81(2):518-27. 1990.
 57. Tyni-Lenne R, Dencker K, Gordon A, Jansson E, Sylven C. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*.3(1):47-52. 2001.
 58. Tyni-Lenne R, Gordon A, Jensen-Urstad M, Dencker K, Jansson E, Sylven C. Aerobic training involving a minor muscle mass shows greater efficiency than training involving a major muscle mass in chronic heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*.5(4):300-7. 1999.
 59. Vescovo G, Volterrani M, Zennaro R, Sandri M, Ceconi C, Lorusso R, Ferrari R, Ambrosio GB, Dalla LL. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: Investigation of clinical and biochemical changes. *Heart (British Cardiac Society)*.Vol.84(4)(pp 431-437), 2000. [British Cardiac Society], 431-437. 2000.
 60. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. [Review] [75 refs]. *Sports Medicine*.35(12):1085-103. 2005.

61. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *American Journal of Cardiology*.53(9):1308-15. 1984.