

# **Eksisterer det tilstrekkelig bevis for treningsindusert arytmoggen høyre ventrikkelkardiomyopati?**

En prosjektoppgave ved

Den medisinske fakultet, Universitetet I Oslo

Våren 2014



Forfatter:

Stud. med. Fredrik Røst Wehinger

Veileder:

Dr. med. Jostein Grimsmo, Feiringklinikken

## **The right heart in athletes: Does it exist sufficient evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)?**

Intense endurance sports activity leads to remodeling of the heart called "the athlete's heart".

These changes were believed to compromise a balanced dilatation of all four chambers. However research over the last years has shown changes in the right ventricle (RV) that not always parallel the changes in the left ventricle, both in the short and in long term.

The RV is a more common for arrhythmias in athletes, and in this review I wanted to look upon if there are findings that corroborate the hypothesis of structural findings that points in the direction of a possible exercise induced ARVC.

Based on a summary of studies done with magnetic resonance imaging and echocardiographic doppler evaluation. There has been found that there is disproportionate RV remodelling and function compared to the left ventricle in endurance athletes.

Some of the changes that are seen points to underlying structural changes in the RV that may be associated with the observed arrhythmogenicity.

The findings supports the concept that the ARVC phenotype may be acquired and not necessarily attributed to a genetic predisposition related to desmosomal proteins.

## **FORKORTELSER**

ARVC/ARVD: Arytmogen høyre ventrikkel kardiomyopati/dysplasi

HV: Høyre ventrikkel

VV: venstre ventrikkel

VT: ventrikkel tachykardi

VF: ventrikkel flimmer

SD: "sudden cardiac death"

TFC: Task Force kriterier

VA: ventrikkel arytmier

EF: ejeksjonsfraksjon

HVEF: høyre ventrikkels ejeksjons fraksjon

VVEF: venstre ventrikkels ejeksjons fraksjon

HVFAC: høyre ventrikkel "fractional area change"

DGE: "Delayed gadolinium enhancement"

RVOT: høyre ventrikkels utløpstraktus

BSA: body surface area

CVD: "cardiovascular disease"

MV: minuttvolum

## **INNHOLDSFORTEGNELSE:**

<b>SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>FORKORTELSER</b>	<b>3</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b>	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>5</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>6</b>
<i>Arytmogen høyre ventrikkelkardiomyopati (ARVC)</i>	<i>6</i>
<i>Diagnostikk</i>	<i>7</i>
<b>TABELL 1. TFC</b>	<b>7</b>
<i>Athletes heart:</i>	<i>8</i>
<i>Høyre ventrikkel (HV)</i>	<i>8</i>
<b>METODE OG RESULTAT</b>	<b>9</b>
<i>Arytmier og forandringer som ved ARVC</i>	<i>9</i>
<i>Endringer i biomarkører</i>	<i>10</i>
<i>HV funksjon sett i sammenheng med grad av anstrengelse</i>	<i>10</i>
<i>Billeddiagnostikk</i>	<i>11</i>
<b>TABELL 2 og 3 Oversikt over funn i de mest sentrale studiene</b>	<b>12</b>
<b>DISKUSJON</b>	<b>14</b>
<i>Strukturelle forandringer</i>	<i>14</i>
<i>Disproporsjonalt hemodynamisk stress på HV under fysisk aktivitet</i>	<i>14</i>
<i>Billeddiagnostiske holdepunkter for skade av HV</i>	<i>15</i>
<i>Forandringer i biomarkører i forbindelse med trening</i>	<i>15</i>
<i>Hva kan være andre årsaker til den eventuelle treningsinduserte ARVC</i>	<i>16</i>
<i>Doping</i>	<i>16</i>
<i>Hva støtter ikke en mulig sammenheng mellom langvarig trening og treningsindusert ARVC?</i>	<i>16</i>
<i>Klinisk relevans og perspektiver</i>	<i>16</i>
<b>KONKLUSJON</b>	<b>17</b>
<b>LITTERATURLISTE</b>	<b>18</b>

## **Sammendrag**

### **Bakgrunn**

Nyere forskning på høyre ventrikkel hos topptrente utholdenhetsutøvere kan tyde på at forandringene som skjer under remodelleringen til det som kalles "athlete's heart" er forskjellig mellom høyre og venstre ventrikkel. Remodelleringen som foregår i høyre ventrikkel er vist og kunne føre til en treningsutløst høyre ventrikkel kardiomyopati (ARVC), lignende den genetisk betingede ARVC med en desmosomal gendefekt som årsak. Hensikten med denne oppgaven var å se nærmere på kunnskapsgrunnlaget for denne hypotesen, og å se om det er en sammenheng mellom store mengder utholdenhetstrening og ARVC.

### **Materiale og metode**

Dette litteraturstudiet er basert på søk i PubMed på spesifikke søkeord i perioden 1990-2012. Søkeordene som ble benyttet var: Right ventricular, endurance training, right-heart, exercise, ventricular-arrhythmias, athletes and/or endurance training and ARVD or ARVC. Vi fant 33 enkeltstudier. De mest sentrale studiene på området er gjort av Andrea La Gerche (12,22,23,33) og David Oxborough (32,26).

### **Resultater**

Det finnes støtte i hypotesen om at mye utholdenhets-trening med høy intensitet over lang tid kan føre til en remodellering av hjertets høyre ventrikkel med en fenotype som ved genetisk ARVC.

Resultatene fra artiklene peker mot at det må være en relativt stor belastning over lengre tid før de gitte forandringene kan oppstå.

### **Fortolkning**

Temaet er belyst i en del artikler, og funnene peker i retning av at det er mulig å indusere en fenotypisk ARVC basert på store treningsvolum over lang tid.

Mange av studiene er gjort på ganske få utøvere, de fleste studiene er også gjort med en overrepresentasjon av menn.

Det trengs flere studier som belyser sammenheng mellom totalvolum av treningsmengde, treningsintensitet, flere deltakere i studiene, og bruk av andre mer grundigere målemetoder.

## **Innledning**

Mye fysisk aktivitet og høy aerob kapasitet er forbundet med lav risiko for kardiovaskulær sykdom og død (1). Personer som trener regelmessig har en gjennomsnittlig levealder på ca. 7 år mer enn de som ikke er fysisk aktive (2). Slike fordeler er oppnåelige med forholdsvis moderate treningsmengder tilsvarende 30 minutter med moderat aktivitet daglig, selv om helseeffekten øker ytterligere utover dette aktivitetsnivået (3). Fysisk trening er en viktig behandlingsmetode for pasienter med hjerte- og karsykdom, og aerob kapasitet, målt ved maksimalt oksygenopptak er en sterk prediktor for overlevelse hos de med etablert hjerte- og karsykdom (4).

Det har de siste årene vokst fram en trend hvor en stadig økende andel av den aktive befolkningen trener betydelig mer enn det anbefalingene for å oppnå helsefremmende effekt tilsier (5). Hos enkelte utøvere eller supermosjonister, som også deltar i langvarige kondisjonskonkurranser, gjennomføres det over tid meget store treningsmengder. Det har i de senere årene blitt stilt spørsmål ved om det kan være farlig for hjertet å trene så hardt gjennom så mange år som det enkelte gjør (5,6).

Hensikten med denne oppgaven ("review" studien) var å gjennomgå litteraturen for å undersøke om det kan være en mulig sammenheng mellom store treningsmengder og konsekvensene det kan få i form av en mulig remodelering av hjertets høyre ventrikkel (HV) i retning av en treningsindusert arytmogen høyre ventrikkelkardiomyopati (ARVC).

### **Arytmogen høyre ventrikkelkardiomyopati (ARVC)**

ARVC er en tilstand første gang beskrevet i 1977 og er karakterisert ved ventrikkelarytmier som skyldes tiltakende utskiftning og transformasjon av muskelvev (myokard) hovedsakelig i høyre ventrikkels (HVs) frie vegg med et vev bestående av fibrøst fettvev. Forandringene i selve muskelveggen gir i starten typiske lokale forandringer i hjertets mekaniske funksjon, noe som med tiden øker i omfang og gir dilatasjon av HV. Selv om apikale deler av høyre ventrikkels frie vegg som oftest først er affisert, kan sykdommen ramme større deler av høyre ventrikkel og også venstre ventrikkel (7).

Patofysiologisk har kunnskapen økt betraktelig de siste årene, tidligere mente man at årsaken skyldtes en fibrose og fettinfiltrasjon av HV. Nyere tids forskning har imidlertid ført til en reklassifisering av sykdommen som en sykdom med en genetisk komponent(8), hvor 50% av sykdomstilfellene er familiære. I ca. 40 % av tilfellene påviser man i dag en genmutasjon og arvegangen er vanligvis autosomal dominant (7).

Det viktigste fremskrittet den siste tiden er erkjennelsen av at ARVC skyldes mutasjoner av gener som koder for desmosomer, den spesielle intracellulære forbindelsen som holder cellene sammen i et nettverk. Desmosomer er tett forekommende i vev som er utsatt for friksjon og veggstress slik som hudepitel og myokard. Forandrede desmosomer i myokard vil føre til at myocytterne ved mekanisk stress mister forbindelsene til hverandre som kan lede til myocyttnekrose (9) Myocyttnekrosen ledsages av en inflammatorisk respons, og da den regenerative evnen er begrenset vil de bli erstattet av fett og bindevev (10).

Hos rundt 50 % debuterer sykdommen med plutselig død, som følge av malign rytmeforstyrrelse i form av ventrikkeltakykardi (VT) og ventrikkelflimmer (VF) fortrinnsvis utgående fra HV (11).

Tilstanden antas å ha skyld i et sted mellom 4-22 % av tilfellene av "sudden cardiac death" (SD) hos idrettsutøvere under 35 år (12). Mer enn 30 % kan rapportere om andre tilfeller i familien, med en overrepresentasjon hos unge og middelaldrene menn (13).

### **Diagnostikk**

Diagnosen ARVC stilles på bakgrunn av histologisk påvist myokardnekrose, der muskelvev er erstattet av bindevev og fett, i tillegg til et skåringssystem basert på major og minor kriterier kalt TFC (Task Force kriterier) (14).

Task Force kriteriene laget i 1994 baserer seg på strukturelle og histologiske forandringer, EKG-forandringer, arytmier og familiær forekomst av sykdommen. Disse funnene deles igjen inn i major og minor kriterier, der kravet til diagnosen er hhv. 2 major, 1 major og 2 minor eller 4 minor kriterier. TFC kriteriene har nylig blitt modifisert for å forbedre sensitivitet, og beholde spesifisitet, ved hjelp av nye diagnostiske verktøy som genetisk screening og kvantitative bildediagnostiske kriterier (15). Se tabell 1 under hentet fra Hjerteforum (10):

Tabell 1. Major- og minor-kriterier for ARVC-diagnosen fra 2010. Diagnosen er oppfylt om det foreligger to major-kriterier, en major- og to minor- eller fire minorkriterier (for detaljer, se ref. 11).

<p><b>I Global og/eller regional dysfunksjon og strukturelle forandringer</b></p> <p><b>Major</b> Ekkokardiografi: Regional HV akinesi, dyskinesi eller aneurysme og én av følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PLAX RVOT <math>\geq 32</math> mm (korrigert for kroppsoverflate (BSA): <math>\geq 19</math> mm/m<sup>2</sup>)</li><li>• PSAX RVOT <math>\geq 36</math> mm (<math>\geq 21</math> mm/m<sup>2</sup> BSA))</li><li>• Eller fraksjonell arealforandring <math>\leq 33</math> %</li></ul> <p>MR-undersøkelse: Regional HV akinesi eller dyskinesi eller dyssynkron HV-kontraksjon og én av følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ratio av HV endediastoliske volum til BSA <math>&gt; 110</math> ml/m<sup>2</sup> (menn) eller <math>&gt; 100</math> ml/m<sup>2</sup> (kvinner)</li><li>• Eller HV EF <math>&lt; 40</math> %</li></ul> <p>HV angiografi: Regional HV akinesi, dyskinesi eller aneurysme</p> <p><b>Minor</b> Ekkokardiografi: Regional HV akinesi eller dyskinesi og én av følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PLAX RVOT <math>\geq 29</math> til <math>&lt; 32</math> mm (<math>\geq 16</math> til <math>&lt; 19</math> mm/m<sup>2</sup> BSA)</li><li>• PSAX RVOT <math>\geq 32</math> til <math>&lt; 36</math> mm (<math>\geq 18</math> til <math>&lt; 21</math> mm/m<sup>2</sup> BSA)</li><li>• Eller fraksjonell areal-forandring <math>&gt; 33</math> % til <math>\leq 40</math> %</li></ul> <p>MR-undersøkelse: Regional HV akinesi eller dyskinesi eller dyssynkron HV-kontraksjon og én av følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ratio av HV endediastolisk volum til BSA <math>\geq 100</math> til <math>110</math> ml/m<sup>2</sup> (menn) eller <math>\geq 90</math> - <math>100</math> ml/m<sup>2</sup> (kvinner)</li><li>• Eller HV EF <math>&gt; 40</math> % - <math>\leq 45</math> %</li></ul> <p><b>II Vevskarakterisering (for detaljer, se ref. 11)</b></p> <p><b>Major</b> Gjennværende myocytter <math>&lt; 60</math> % ved morfometrisk analyse med fibrøs erstatning av HV frie vegg i <math>\geq 1</math> biopsi</p> <p><b>Minor</b> Gjennværende myocytter 60 % til 75 % ved morfometrisk analyse med fibrøs erstatning av HV frie vegg i <math>\geq 1</math> biopsi</p> <p><b>III Repolarisasjonsforstyrrelser</b></p> <p><b>Major</b> T-inversjon i høyre prekordiale avledninger (V1-V3) eller flere (hos individer <math>&gt; 14</math> år og i fravær av HGB)</p> <p><b>Minor</b> T-inversjon i avledninger V1-V2 eller V4-V6 (hos individer <math>&gt; 14</math> år og i fravær av HGB)</p> <p><b>IV Depolariseringsforstyrrelser</b></p> <p><b>Major</b> Epsilonbølger i V1-V3</p> <p><b>Minor</b> Positive senpotensialer ved senpotensial-EKG</p> <p><b>V Arytmier</b></p> <p><b>Major</b> VT med venstre grenblokkkonfigurasjon (ikke-vedvarende/vedvarende)</p> <p><b>Minor</b> VT med RVOT VT-konfigurasjon (ikke-vedvarende/vedvarende) Hyppige ventrikulære ekstrasystoler (<math>&gt; 500/24</math> timer)</p> <p><b>VI Familiehistorie</b></p> <p><b>Major</b> Biopsiverifisert eller kriteriebasert ARVC påvist hos førstegradsslektning Mutasjon påvist i ARVC-relatert gen</p> <p><b>Minor</b> Plutselig død <math>&lt; 35</math> års alder suspekt på ARVC hos førstegradsslektning Andregradsslektning med kriteriebasert ARVC-diagnose</p>
---

HV: høyre ventrikel, HGB: høyre grenblokk i EKG

### **Athletes heart:**

"Athlete's heart" er et begrep som beskriver den strukturelle, funksjonelle og elektriske remodelleringen som sees ved regelmessig utholdenhetstrening. Forandringene i hjertet er en fysisk adaptasjon til den økte belastningen over tid, og det økte slagvolumet og minuttvolumet som oppnås er en viktig bidragsyter til det økte prestasjonsnivået som sees hos idrettsutøvere (16,17).

Nye og bedre diagnostiske verktøy og undersøkelser som MR og ekkokardiografi har spilt en sentral rolle for å kartlegge og forstå forandringene som sees (16).

Noen av endringene som sees er:

- EKG forandringer i form av lavere hjertefrekvens og hypertrofi av venstre ventrikkel.
- Økning av venstre og høyre ventrikkels og venstre og høyre atriums dimensjon (diameter, areal og volum).
- Økning i venstre ventrikkels veggtykkelse (eksentrisk hypertrofi).
- Normal systolisk og diastolisk funksjon (16).

### **Høyre ventrikkel (HV)**

HV har tidligere vært vanskeligere å undersøke enn venstre ventrikkel pga. beliggenheten, den tynne veggen og den komplekse 3-dimensjonale strukturen som har vanskeliggjort beregninger av volum og masse (18) HV er et tynnvegget trabekulært kammer som ligger som en halvmåneformet struktur rundt venstre ventrikkel sett i et kortaksebilde.

Veggen består i det vesentlige av 2 longitudinelle muskellag, subendokardielt og subepikardielt, som går spiralformet og i motsatt retning fra apeks til basis.

Det midtre sirkulære laget er sparsomt utviklet. HV kontraherer seg ved en peristaltisk bevegelse ved longitudinell forkortning og ved torsjon/twist av apeks mot-urs.

HV frie vegg beveger seg i sin helhet mot ventrikkelseptum, mest ved basis og mindre ved apeks, ved at den trekkes inn av ventrikkelseptum i systolen, venstre ventrikkel bidrar således med ca. 30 % av trykkøkningen i høyre ventrikkel i systolen.

Patofysiologisk kan HV dysfunksjon klassifiseres i 3 tilstander (19):

*1) Volumbelastning: Sees ved tilstander som gir lekkasje i pulmonal og trikuspidalklaff, og ved kongentitte vitier mellom venstre til høyre shunter.*

*I tillegg vil tilstander med økt afterload/pulmonal hypertensjon gi volumbelastninger ved sekundær trikuspidalinsuffisiens.*

*2) Trykkbelastning av HV er tilstander som gir øket afterload av HV, vanligvis tilstander med pulmonal hypertensjon. Ved økt afterload vil initialt HV slagvolum reduseres, med øket endediastolisk og endesystolisk volum. Ventrikkelen vil dilatere å innta en mer sfærisk form. Hvorvidt HV tåler dette uten å gå i svikt avhenger hastigheten i prosessen, en akutt massivt lungeemboli vil kunne gi akutt livstruende HV svikt, dersom prosessen går langsomt vil HV remodellere og bli hypertrofisk.*

*3) Primær systolisk HV dysfunksjon: Er forårsaket av sykdom i HV vegg, som ved iskemi eller infarkt, eller ved kardiomyopati, inkludert sjeldne tilstander som ARVC og Uhls syndrom. I tillegg vil myokarditter som omfatter høyre ventrikkel gi ventrikkeldysfunksjon.*



HV er ofte blitt referert til som "det glemte kammer" til tross for den viktige rollen den spiller i prognosen hos pasienter med høyresidig hjertesvikt hos de med kongenital hjertesykdom, pulmonal hypertensjon og sekundært til venstresidig hjertesvikt (20). Studier tyder nå også på at HV har en viktig rolle i forbindelse med utviklingen av ventrikulære arytmier hos godt trente individer. Det er i en studie vist at 86 % av de alvorlige arytmier hos idrettsutøvere har HV som utgangspunkt (21). Forskning har også vist at forandringer som skjer i HV ved ekstrem kondisjonstrening ikke alltid er parallelle med forandringene i venstre ventrikkel. Og at det sees mer utalte forandringer på hjertets høyre side enn venstre side, både sett i et kort og langt tidsperspektiv (21).

## **Metode**

Vi søkte i PubMed på søkeordene Right ventricular, Endurance, training, right-heart, endurance exercise, ventricular arrhythmias, athletes, ARVC and ARVD for perioden 1990 – 2013.

Søket førte til funn av 9 litteraturstudier om temaene "the athlete's heart", artikler med kommentarer til om for mye trening kan være skadelig, og diskusjoner rundt isolerte fenomener i HV som kan sees under utalte treningsmengder (5, 16, 18, 20,21,24, 39,40,41). Av studiene er det 15 som tar for seg grupper (kohorter) av "endurance athletes" (EA) (definert noe ulikt i de forskjellige artiklene), sammenlignet med kontrollgrupper av "non-athletes" i enkelte av studiene (18,25,42,43,44). Mange av studiene er også relatert til forsøk gjort i forbindelse med et hardt fysisk løp, og de ulike målbare forandringene som sees i etterkant av dette. Det er også gjort to studier på rotter/mus med målinger før og i etterkant av lengre treningsperioder (29,45).

## **Resultater**

Vi fant 6 artikler (2, 15, 31, 37, 46,47).som omhandlet arytmiogen høyre ventrikkel kardiomyopati (ARVC). Av disse var det 4 studier (2,37,46,47)som omhandlet mer spesifikt problemstillingen i oppgaven om treningsindusert ARVC. Vi fant 5 studier som omhandler sammenheng mellom høyre ventrikkel og arytmier (12,14,18,20,40)Til slutt fant vi 24 studier (5,16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 32, 33, 34, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51) som omhandler sammenheng mellom trening og forandringer i høyre ventrikkel. Av alle disse studiene er de mest relevante med i gjennomgangen som er fremstilt i tabell 2.

### ***Arytmier og forandringer som ved ARVC***

Resultatene fra de artiklene som er undersøkt i forbindelse med denne oppgaven viser at ventrikulære arytmier hos atleter er sjeldne, men i seg selv kan være livstruende.

I en studie av Heidebuchel et al. fremkommer det at forholdsvis mange (86 %) av arytmiene stammer fra høyre ventrikkel(14). Disse arytmiene er ikke nødvendigvis ufarlige, da Heidebuchel et al. (14) viser at 18 av de 46 atletene med tidligere VA hadde en mer alvorlig rytmeforstyrrelse innenfor en oppfølgingstid-på 4,7 år. Ut fra resultatet i nevnte artikkel i henhold til major og minor kriterier for ARVC hadde 59% manifest ARVC og i tillegg fylte 30% sannsynligvis kravene (1 major og et minor kriterie, et major kriterie el 2 minor kriterier).

Til tross for at kun en av de 46 utøverne hadde en kjent familiehistorie med ARVC.

I studien til Gerche 2010(12), gjort på 47 atleter med VA, hadde 2 en familie historie som pekte mot ARVC. Disse utøverne trente i snitt 13,6 t/uke med moderat høy intensitet, over en varighet på 18,8 år.

Hos disse ble diagnosen ARVC gitt etter TFC hos 51 %, i tillegg til at 36% oppfylte kriterier for mistenkt ARVC.

Totalt hadde 51% EKG abnormaliteter (epsilon bølge eller QRS >110ms i V1 og V2 hos 19%, negative T-bølger etter V2 hos 38%, sene EKG potensialer 26%)

Det var strukturelle HV forandringer i form av alvorlig/mild HV dysfunksjon og dilatasjon, lokaliserte HV aneurysmer, mild HV segmental dilatasjon og regional HV hypokinesi.

Totalt sett ble det sett strukturelle forandringer hos 64%.

Hos 21,2 % av utøverne ble det gjort genetiske funn på ulike heterozygote sekvens varianter, hvorav 12,8 % av de samme utøverne hadde mutasjoner som er manifeste patogene.

Hos utøvere uten genetiske funn var de elektrofysiologiske endringene likt fordelt sammenliknet med utøvere med patogene genetiske funn, det samme gjaldt spontane arrytmier. Hos de med patogene forandringer var det høyere andel som fikk Ventrikkel flimmer eller ventrikkel tachycardi, men ikke signifikant ( $p=0,20$ ).

Ut ifra TFC ble diagnosen ARVC stilt hos 67% og mistenkt ARVC hos 17% av de med patologisk genotype mot 50 % og 37% av de med normal genotype.

Det var også hyppigere tilfeller av alvorlig HV dysfunksjon hos utøvere med desmosomale defekter sammenliknet med de uten (33% vs 3%.) det samme gjaldt HVEF (høyre ventrikkel ejsjonsfraksjon der gjennomsnittet hos de med genetiske funn var en EF på 32,4% vs 49,7% hos de normal genotype.

### **Endringer i biomarkører**

Mange studier viser en økning i kardielle markører som BNP, CK-MB, troponin T og I under og rett etter lengre løp som maraton, ironman triatlon med flere (19) 22. I studien til La Gerche 2012 (23) ble det målt kardielle troponiner hos 23 % av utøverne før et løp av varighet 3 – 11 og hos samtlige utøvere i etterkant, det var også en signifikant økning av BNP hos alle utøverne etter løpet (13,3+/- 14,0 vs. 25,4 +/- 21,4ng/l).

Det ble også funnet en signifikant korrelasjon mellom forandringer i høyre ventrikkel ejsjonsfraksjon (HVEF) etter løpet og stigning i biomarkører. Hos utøverne med den lengste løpsvarighet og med høyest stigning i biomarkører ble det funnet en sterk korrelasjonen til redusert HVEF. Det var derimot ingen endring av venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (VVEF). Det var ingen korrelasjon mellom VVEF og biomarkørstigning etter løpet. Tilsvarende funn ble også gjort av La Gerche i 2007 (22) der 27 atleter ble undersøkt før og etter en ultra triatlon distanse (>42,195 km) for å se på endring av biomarkører. Av 26 atleter som fullførte var det 58 % som hadde en stigning i cTnl, mens samtlige hadde en økning i BNP. Det var også her korrelasjon mellom biomarkørstigningen og redusert HV funksjon.

### **HV funksjon sett i sammenheng med grad av anstrengelse**

Ut fra resultatene som presenteres virker det som om sentrale faktorer for å utvikle de tidligere nevnte forandringene av HV er lengden på anstrengelsen og graden av intensiteten under treningen (23). Det ser også ut til å være en sammenheng mellom kombinasjonen av statisk belastning og utholdenhet (24).

Dette fremkommer også (14,24), da det særlig er utøvere i sykling og ultra triatlon som er de berørte gruppene, mens det i løping som globalt sett er en større idrett sees mindre strukturelle forandringer hos utøverne.

studier (12,25) har også vist at atleter med HV arytmier har en redusert HVEF, men den reduserte EF (ejsjonsfraksjon) var mindre uttalt enn det som sees hos de med den genetiske formen for ARVC. Likevel sees i studiet Gerche (12) strukturelle forandringer som tyder på endringer i retning av ARVC.

I studiene til La Gerche fra 2011 (23) som tar for seg 40 atleter definert ut fra kriteriet om at de trener >10 timer med intensiv trening pr uke, at de presterer bra (beste 25 % i deltatte konkurranser), og at de ikke har noe komorbiditet knyttet til hjerte kar.

Atletene i denne studien konkurrerte i maraton, triatlon, alpin sykling og ultratriatlon, og det ble funnet en sammenheng mellom konkurranse varighet og forandringene i HVEF, høyre ventrikkel fractional area change (HVFAC) og HV strain rate. Forandringene i HVEF korrelerte inverst med løpslengden og utøverens VO<sub>2</sub>-maks. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom alder, ukentlig treningsmengde eller år med trening og/ eller konkurranser. I etterkant av løpene var det endret HV funksjon hos samtlige utøvere, HVEF gikk ned med 9 % i forhold til målinger gjort før løpet, hvorav VVEF ikke endret seg.

I studien gjort av Oxborough (26), som er gjort før og etter et ultraløp på 161 km, ble det funnet en reduksjon i HVFAC, samt en økt isovolumetrisk relaksasjonstid for HV. Dette var assosiert med høyere hjertefrekvens (HF) etter løpet.

Det ble også registrert en økt HV diameter i etterkant av løpet, der HV innflow økte fra 32-35mm og HV outflow økte fra 42 – 45mm etter løpet.

Davila-Roman (27) demonstrerte også funn av markert HV dilatasjon etter et ultraløp (men i høye omgivelser 2350 – 4300moh.) der 4 av 14 utviklet HV dilatasjon, hypokinesi, paradoks septal bevegelse, pulmonal hypertensjon og wheezing (tungpustethet) etter løpet.

cTnl var forhøyet hos 1 av 14, hvor det også ble funnet tydelig HV dysfunksjon. Det ble ikke gjort noen funn som tilsa skade av VV.

### **Billeddiagnostikk**

Funn på fibrose med DGE (Delayed gadolinium enhancement) gjort med MR ble funnet hos 5 av 39 atleter (23), og var lokalisert i det interventrikulære septum i alle tilfellene, og oftest i lokalisasjon til HV. Utøvere som hadde bedrevet konkurranse over lengre tid hadde høyere forekomst av positiv DGE. Disse utøverne hadde også en høyere VO<sub>2</sub> max enn sine jevnaldrende, høyere kumulativ treningsmengde-

Hos utøvere med positiv DGE var det også flere som hadde redusert HVEF, mens VVEF ikke var endret. Det er også gjort studier på rotter, der rotter løp 1 time hver dag i 16 uker på tredemølle. Disse løpende rottene hadde økt interstitiell fibrose i begge atriene og i HV etter 16 uker sammenlignet med kontrollene, men de hadde ingen sikre funn på eventuelle patologiske forandringer av VV. Forandringene som ble funnet var også assosiert med en lettere induserbarhet av arrytmier, der det ble indusert arrytmier hos 42 % av treningsrottene mot 6 % av kontroll- rottene (29).

**Tabell 2 og 3: Oversikt over de mest sentrale funn i de mest sentrale studiene**

Tabell 2 Kohort studier		
Studie, førsteforfatter, år	Populasjon/ undersøkelser	Resultat
<b>A. La Gerche 2010 (12)</b> Undersøke prevalensen av desmosomal genmutasjon hos atleter med komplekse arytmier med HV som utgangspunkt	47 eliteatleter, 42+/-11 år, 45 menn uten og 2 med familiær ARVC. Alle med kompleks arythmi med HV morfologi. De hadde trent ca. 14 timer/uke i >9 år	51 % oppfylte Task Force kriteriene for ARVC, antatt ARVC funnet hos 36% og patogene mutasjoner identifisert hos 12,8%, HV - dysfunksjonen var mest frem-tredende hos de med mutasjoner.
<b>H. Heidelberg 2003 (14)</b> Undersøke fremtidige hendelser hos atleter med hyppige komplekse ventrikulære arytmier (VA)	46 atleter (80 % sykklister) på høyt nivå med VA (45 menn) fulgt opp i 4,7 år. HCM hos 5 % der 80% av arythmiene var knyttet til venstre gren forandringer. RV arytmogen involvering hos 59 % og muligens hos ytterligere 30%	9 av 46 fikk SCD, og 18 en større arytmisk hendelse. Påvist høy prevalens av RV involvering i arythmiene. Utholdenhetsidrett synes å være relatert til utviklingen av underliggende arytmogent substrat
<b>A. La Gerche 2007 (22)</b> Undersøke om ultra kondisjons-utøvelse gir myokardiell skade, og se om strukturelle adaptasjoner ved trening kan predisponere for takyarytmier og SCD.	27 atleter (20 menn) testet 1 uke før, rett etter og en uke etter ultra triatlon. Undersøke biomarkører som cTnI og BNP og gjøre ekkokardiografi.	cTnI funnet økt hos 15/26 (58 %) og økning av BNP hos alle sammen, LVEF var uendret, mens RV funksjon var redusert hos alle sammen. En hadde fortsatt endring hos en etter 1 uke.
<b>A. La Gerche 2011 (23)</b> Undersøkelse av om myokardiell dysfunksjon etter intense utholdenhets-trening affiserer RV mer enn LV, og om kumulativ eksponering influerer på den kardielle remodelleringen.	40 elite atleter studert etter langvarig løp og etter en uke. Undersøkelse av cTnI, BNP og ekkokardiografi, samt DGE-CMR mht. kardiell fibrose	RV volumet økte. Økning i BNP etter løp i samsvar med redusert RVEF. RVEF gikk ned med økt løpslengde, men normalisering av funksjon etter en uke. DGE CMR funn i interventrikulære septum ble funnet hos 5/39 atleter som hadde større kumulativ trenings eksponering og lavere RVEF enn de med normal CMR.
<b>David Oxborough 2011 (26)</b> Undersøkelse av RV struktur og funksjon sammenlignet med LV etter ultra maraton (161km).	16 utøvere (12 menn) med alder 42+/-8 år, Tidligere friske uten CVD i familien, Tidligere aktive utøvere deltatt i 7 – 500 løp, og 15 års trening med 14 +/- 4 timer/ uke Ekkokardiografi av RV og LV 24 timer før start, og under 1 time etter målgang.	RV dilatasjon og redusert funksjon etter løpet, uten sikre forandringer av LV..
<b>V. G. Davila-Roman 1997 (27)</b> Se om langvarig trening hos ultra maraton løpere fører til skade av RV og/eller LV.	14 løpere som hadde løpt ultra maraton over 163 km i høyden (2350-4300m). Måling av cTnI, CK-MB før, rett etter og en dag etter løpet.	Normale funn før løpet. 4 utviklet RV dilatasjon med hypokinesi, paradoks septal bevegelse og tendens til pulmonal hypertensjon. cTnI forhøyet hos 1, hvor det også var det tydelig RV dysfunksjon. Ingen påvist skade av LV.
<b>D. Oxborough 2011 (32)</b> Undersøkelse med 2D ekkokardiografi av strukturelle og funksjonelle RV parametere relatert til BSA for utholdenhetsutøvere for å skille fysiologisk RV endring fra ARVC.	102 friske utøvere (86 menn) med alder fra 21-71 pr uten kjent eller familie historie med CVD. Ingen sikre holdepunkter for ARVC hos noen av utøverne. Treningsmengde 8-24 t/uke i >2år.	57% hadde RV diameter høyere enn normal område, mens 28 % hadde RVOT verdier til å oppfylle major og 83% til minor kriterium for ARVC. Etter justering for BSA oppfylte fremdeles 6% major kriteriet og 50% minor kriteriet.
<b>P. S. Douglas 1990 (34)</b> Undersøke med ekko Doppler effekten av langvarig fysisk aktivitet på RV og LV.	41 atleter som fullførte Ironman Hawaii. Undersøkelse gjort før løpet, rett etter (13min) og 28 timer etter målgang.	Etter konkurranse funnet økte volum i RV, mens volumet ble redusert i LA, RA, og LV. Uendret EF i alle kamrene Normalisering etter restitusjon.
<b>A. J. Teske 2009 (42)</b> Se på effekten av trening på LV og RV diastolisk funksjon med ekko doppler, og hvorvidt trening bidrar til å bremse aldersbetinget redusert diastolisk funksjon.	269 personer i fem grupper på basis av alder og aktivitet - 1: 18-39 lav aktivitet år og 2:>40 år, 3: unge med middels treningsmengde 9-18 t/uke, 4: unge elite atleter>18t/uke 5:veteranatleter >40 år og >9t/uke.	Alder var den mest avgjørende faktoren for grad av redusert diastolisk funksjon, mens trening hadde liten innflytelse.
<b>C. P. Aaron, 2010 (48)</b> Studie av sammenhengen mellom fysisk aktivitet og RV masse og volum hos en eldre populasjon undersøkt med MRI.	1867 personer,( 48 % menn). Alder: 61,8 +/- 10 år. Selvrappert timer løping pr uke. Inndelt i 5 grupper ut fra treningsmengde.	For gruppen med størst treningsmengde ble det sett en non-lineær vekst av RV volum og masse uten sammenheng med forandringer av LV.

Tabell 3 Case-control studier

<p><b>A. La Gerche 2011 (33)</b> Undersøke om RV får større belastning enn LV under aktivitet, for å forklare remodelleringen i RV hos elite idrettsutøvere.</p>	<p>39 atleter og 14 kontroller, undersøkt med hvile CMR, maksimal VO<sub>2</sub> og belastnings ekkokardiografi. Det ble gjort beregning av veggstress vha. Laplace ligningen. Mål av ventrikkel størrelse og veggtykkelse med CMR.</p>	<p>Det ble påvist mer uttalt RV enn LV remodellering hos utøvere enn kontroller. Videre påvist større relativt endesystolisk veggtrykk i RV enn LV hos atleter ved utholdenhetstrening.</p>
<p><b>A. J. Teske 2009 (43)</b> Undersøke med ekkokardiografi sammenhengen mellom fysiologiske forandringer i RV og utholdenhetstrening</p>	<p>Friske kontroller (61 stk) vs. atleter (58) og vs. elite atleter (61) med treningsmengder på hhv. 2,2 t/uke, 12,5 t/uke og 24, t/uke</p>	<p>LV og RV dimensjoner var signifikant økt hos begge atlet-gruppene. Regional deformasjonshastighet var redusert i basale RVsegment hos atleter, og mest uttalt hos atleter med RV dilatasjon.</p>
<p><b>M. Kemal Erol 2001 (44)</b> Undersøke høyresidig hjertefunksjon hos elite atleter med 2D-ekko og nyere ekkokardiografiske metoder som vevsdoppler (TVI).</p>	<p>36 elite utøvere, (16 menn) mot like mange kontrollpersoner matchet mot elite utøverne. Mål av RA, RV, samt inferior vena cava (VCI) dimensjoner.</p>	<p>RV diastoliske og systoliske funksjon var ikke endret til tross for markant dilatasjon av kamrene. Konkludert med normal fysiologisk adaptasjon til trenng.</p>
<p><b>J. Scharhaug 2002 (49)</b> Undersøke med MRI om det foreligger RV hypertrofi i samme forhold som i LV hos elite atleter.</p>	<p>21 mannlige utøvere vs. 21 matchede kontroller med. alder, 27 +/- 4 år med maksimal VO<sub>2</sub> i gjennomsnitt på 68 +/- 5ml/min pr kg,</p>	<p>Ingen forskjell i forandringer i LV og RV masse, volum og funksjon hos utøverne eller i kontrollgruppen (men forskjell mellom gruppene i dimensjoner), Konklusjonen i dette prosjektet var at "Athletes heart" er en balansert vekst av hjertet likt mellom LV og RV.</p>

## **Diskusjon**

Ved gjennomgangen av den litteraturen som er funnet om temaene langvarig hard trening og strukturelle forandringer i - og arytmier utgående fra høyre ventrikkel, synes det å være grunnlag for å anta at fenomenet "treningsindusert ARVC" er riktig (12,14,23,32)

Det må imidlertid presiseres at det fortsatt ikke kan konkluderes med at temaet er kontroversielt og sannsynlig ikke stort, da en ny studie av Marijon et al. 2013 har bidratt til å begrense inntrykket av at eliteidrett er skadelig for hjertet eller helseskadelig generelt (30). Det kanskje sterkeste grunnlaget for å hevde at treningsindusert ARVC finnes er det som fremkommer i studiene til Heidbüchel og La Gerche (12,14,22,23) om strukturelle forandringer og rytmeforstyrrelser utgående fra høyre ventrikkel, men også i studier på MR-funn og forandringer i biomarkører ved langvarig fysisk belastning (22,23).

### **Strukturelle forandringer**

Økt volumbelastning på HV med langvarig og repetitivt strekk påført av store treningsmengder kan gi små celleskader på cardiomyocytene med etterfølgende vevsforandringer med fibrose, som predisponerer for ventrikulære arytmier.

Over tid vil denne repetitive skaden kunne føre til en videre remodellering av vevet som igjen kan føre til kardiomyopati.

Det diskuteres dermed om "syndromet" treningsindusert høyre ventrikkel kardiomyopati med forandringer liknende den genetisk induserte arytmogene høyre ventrikkel kardiomyopati (ARVC) kan oppstå som en fenotypisk forandring uten underliggende genetisk årsak.

Arrvevsforandringene i HV medfører regionale bevegelsesforstyrrelser, men kan over tid bli mer global og medføre HV dilatasjon (31).

Av det som finnes av forskning hittil er det mange holdepunkter for at langvarig idrettslige påkjenninger kan gi skade av myokard i HV (23). Det sees også klare sammenhenger mellom og HV involvering ved Ventrikulære arytmier (VA) hos atleter (14).

### **Disproporsjonalt hemodynamisk stress på HV under fysisk aktivitet**

Disproporsjonal stress på ventriklene under intens utholdenhetstrening fører til et misforhold mellom veggstresset i HV og VV. Økt fysisk aktivitet er assosiert med en økning i pulmonalt arteriestrykk, noe som er mer uttalt hos trente utøvere enn ikke trente utøvere. Studier viser at begge ventriklene må utøve det samme minutt volumet (MV), men at den pulmonale karsengen bare kan redusere motstanden 30 – 50 %, under aktivitet, mens det systemiske kretsløpet kan redusere motstanden med 75 % (21).

Det er ikke mulig å trene opp den pulmonale karsengen til å kunne redusere motstanden ytterligere. Med tanke på at trente atleter kan utøve et høyere MV enn utrente, vil de kunne utvikle et høyere pulmonalt trykk under aktivitet enn utrente. Det høye pulmonal trykket fører til større arbeidsbelastning for HV i forhold til VV. Ut i fra beregninger med Laplace ligning som inkluderer veggtykkelse og kammer størrelse gjort ved MR, er det gjort beregninger som tyder på at vegg stresset øker med 170 % i RV og 23 % i VV (33). Dette kan være en forklaring på hvorfor langvarig og uttalt stress kan føre til midlertidig HV dysfunksjon og lekkasje av biomarkører. Det er også lagt frem andre forklaringer til funn av biomarkører og skade av myokard som inflammasjoner i myokard, substrat defekter og oksidativt stress.(33) Mye peker likevel mot at den mekaniske komponenten er den primære årsaken til forandringene.

### **Billeddiagnostiske holdepunkter for skade av HV**

Funn gjort ved DGE MR viser at det er en uproporsjonal HV remodellering i forhold til venstre ventrikel og HV funksjon hos atleter i forhold til ikke-atleter. Dette står i motsetning til den tidligere generelle oppfatningen av ”athletes heart” om en balansert og proporsjonal dilatasjon av alle hjertets fire kamre (16).

Det er på bakgrunn av kvantitative HV-angiografiske studier vist at idrettsutøvere med arytmier har en liten, men signifikant lavere HVEF enn andre atleter og ikke-atleter. Endringen i HVEF er imidlertid mindre uttalt enn hva som sees ved familiær ARVC, men endringen tyder allikevel på underliggende strukturelle forandringer i HV (25). Disse forandringene som da sees vil kunne ligne den genetisk betingede ARVC, men forandringene må ha en annen utløsende faktor. De må være forårsaket av økt belastning på HV over tid, og ikke utløst av desmosomale defekter (12).

Ekkokardiografiske studier viser at VV beholder sine dimensjoner etter konkurransen i forhold til hva som er målt før, med lite endring av funksjon. Det er heller ikke sett noen sammenheng mellom stigning i biomarkører og endringer som dilatasjon og hypokinesi av VV.

I motsetning sees det HV dilatasjon og hypokinesi i minst 30 % av atletene i etterkant av lengre løp (22,26,27,34). I studien til La Gerche fra 2011 (23) ble det ved ekkokardiografisk undersøkelse sett en total reduksjon av endediastolisk og endesystolisk i kontrast til dilatasjon av HV. Det var ingen endring i EF i VV hos atleter som hadde gjennomført konkurranser på 3 – 11 timers varighet, i motsetning til en reduserte EF som ble påvist i HV (22,23,27,34). Graden av dysfunksjonen i HV var relatert til varigheten av konkurransen (maraton, triatlon, sykling, ultra triatlon), og stigningen av biomarkører viste klar sammenheng med endringer i HVEF, men ikke med endringer i VVEF (23).

### **Forandringer i biomarkører i forbindelse med trening**

Det er hos mange atleter i etterkant av langvarige fysiske påkjenninger påvist en stigning i biomarkører som BNP, CK-MB og cTnl, (22,26). Dette er alle kjente markører for muskelcelleskade i hjertet. Hvorvidt disse påviste forandringene i biomarkørene kan klassifiseres som et patologisk eller en fysiologisk normal adaptasjon til trening debatteres fremdeles (21,22 ).

I studier gjort sees en tilbakegang til normalverdier etter en uke for både cTNI og BNP. Det sees også en korrelasjon mellom HV dysfunksjon og biomarkørstigning etter konkurranse hos 1/3 utøvere, men ingen korrelasjon mellom VV dilatasjon/hypokinesi og biomarkører (22). Disse funnene indikerer at langvarige utmattende hendelser (lange løp, triatlon etc.) leder til HV skade vist gjennom stigning av biomarkører og lett grad av dysfunksjon. Til tross for at det sees en full tilbakegang etter 1 uke, kan repetitive hendelser med gjentatte celledøder kunne lede til celledød med fibrose og HV dysfunksjon og arytmier på lang sikt.

## **Hva kan være andre årsaker til den eventuelle treningsinduserte ARVC**

Som vi har sett er det en forholdsvis liten andel av utøverne som får forandringer forenlig med treningsindusert ARVC. Spørsmålet er da om det er andre faktorer som predisponerer for endringene.

Genetisk predisposisjon kan være en mulig forklaring. Det er velkjent at utholdenhetstrening fører til HV dysfunksjon og trigger arytмоgenisitet hos personer med desmosomale mutasjoner som ved ARVC. Det kan dermed diskuteres om trening fører til en ”unmasking” av latente mutasjoner. I studier gjort av La Gerche et al. hadde 87 % av atletene fenotypiske funn for ARVC (fulle eller delvis TFC kriterier), mens det kun ble identifisert desmosomale mutasjoner hos 12,8 % (12). Her kan en mulig forklaring være at det foreligger en lavere mutasjonsrate enn hva som sees i de familiære tilfeller av ARVC, og at dette kan være forklaringen på den lave prevalensen av mutasjoner i denne studien. Selv om genetisk predisposisjon fortsatt ikke helt kan ekskluderes er det rimelig å anta at utalte mengder utholdenhets trening gir en belastning på HV, og at sport kan sees på som en side av et kontinuerlig spektrum der den andre siden er en familiær genetisk defekt av desmosomer som også vil lede til skadet myokard, men på grunnlag av mindre belastning enn hos friske individer.

### **Doping**

Prestasjonsfremmende midler har vært brukt og brukes sannsynligvis blant toppatleter. Det foreligger imidlertid ikke sikre data for prevalensen (30). Det foreligger heller ingen data på at moderne prestasjonsfremmende midler har noen direkte kardiotoxisk effekt (35), og det synes i tillegg vanskelig å forklare hvorfor de i tilfelle skulle hatt en kardiotoxisk effekt på kun HV og ikke VV. Det er imidlertid vist at bruk av anabole steroider kan ha en indirekte effekt i form av en balansert reduksjon av EF i både HV og VV hos styrkeutøvere (36). Amfetamin er kjent for å utløse mikroinfarkt og arr vev i VV, med sekundære arytmier med utgangspunkt i VV, men så langt er det ikke vist noen kjent skade på HV. Doping kan likevel ha en indirekte effekt, ved at det muliggjør lengre og mer utmattende aktiviteter i tillegg til kortere restitusjonstid som vil kunne gi mer uttalte skader av HV.

### **Hva støtter ikke en mulig sammenheng mellom langvarig trening og treningsindusert ARVC?**

Ingen av studiene som måler et økt pulmonaltrykk hos atleter er gjort invasivt med for eksempel Swan Ganz kateter (37). Det foreligger studier gjort invasivt som ikke finner en signifikant økning i pulmonalt trykk hos atleter med hypertrofiske hjerter (37,52) Det pekes også på at korrelasjonen mellom HV og biomarkørene er relativt liten og burde undersøkes nærmere (37).

Ved funn av fibrotisk vev gjort med DGE MR pekes det på at det ikke er utelukket at det påviste arrvevet kan være oppstått under tidligere sykdomsprosesser, og at det dermed ikke er sikkert om det er treningen i seg selv som er årsaken til funnene. Det kan like gjerne være et funn som tilsier at disse idrettsutøverne har hatt andre årsaker til myokardskade (myokarditt osv.) (37) Det foreligger lite studier gjort med DGE MR på ikke-atleter og dermed usikkert hvorvidt funnene som gjøres i studiene er annerledes enn hva som sees hos normalbefolkningen.

### **Klinisk relevans og perspektiver**

Det er ingen tvil om at fysisk aktivitet reduserer CVD morbiditet og mortalitet, men at langvarig trening også kan ha negative effekter som vist for atrieflimmer (38) Betegnelsen



”athlete's heart” er sannsynligvis ikke alltid en uskyldig fysiologisk tilpasning til langvarig hard trening, da HV ikke alltid er i stand til å tilpasse seg det økte hemodynamiske stresset påført ved langvarig fysisk aktivitet.

Man kan derfor stille seg spørsmålet om det å være den sprekeste i bygda nødvendigvis er så sunt, og om det foreligger en grense der de positive effektene ved trening veies opp av mulige skader påført ved for mye trening, som igjen kan være med på å øke mortaliteten.

Til tross for en stigning av treningsutløste arytmier, er fremdeles prevalensen lav (mellom 1/2000 og 1/5000) (28), og som vist i studien til Marijon E. et al (30). Som ved alle andre idrettsskader, kan det å gjenkjenne problemet i en tidlig fase være med på å forebygge en alvorlig hjertehendelse, og lede frem til diagnostiske metoder som fører til en tryggere hverdag for idrettsutøveren.

### **Konklusjon:**

Forskningen som gjort på temaet om treningsindusert ARVC er fremdeles sparsomt, og det er fortsatt for tidlig og komme med en sikker konklusjon om at en treningsindusert ARVC uten genetisk disposisjon finnes, da det også er gjort flere studier som ikke har påvist isolerte endringer i HV i form av ARVC i forhold til VV hos kondisjonsutøvere. Det er imidlertid per dags dato flere forskningsartikler som peker i retning av at en slik diagnose eksisterer, og studier som også viser en isolert endring av HV i retning av ARVC iht. TFC hos atleter der det ikke er funnet genetisk disposisjon ut i fra dagens kunnskap.

## Litteraturliste:

1. h Meyers J, Prakash M, Froelicher D, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793-801
2. Sharma S, Zaidi. A. Exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: fact or fallacy? *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(8):938-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehr436. Epub 2011 Dec 6.
3. <http://helsedirektoratet.no/folkehelse/fysisk-aktivitet/anbefalinger/Sider/default.aspx>
4. Moholdt T, Wisloff U, Nilsen TI, Slordahl SA. Physical activity and mortality in men and women with coronary heart disease: a prospective population-based cohort study in Norway (the Hunt study). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 13: 639-645.
5. O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jun;87(6):587-95. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.005.
6. J Grimsmo Er det farlig å trene hardt? Nr. 3 – 7. februar 2012 *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132:263 doi: 10.4045/tidsskr.11.1465
7. Srijita Sen-Chowdhry, MBBS, MD, MRCP <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1138631>; Petros Syrris, BSc, PhD <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1138631>; William J. McKenna, MD, DSc, FRCP, FACC Role of Genetic Analysis in the Management of Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1813-1821. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.008
8. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16. Epub 2006 Mar 27.
9. Srijita Sen-Chowdhry,<sup>1,2</sup> Robert D. Morgan,<sup>2</sup> John C. Chambers,<sup>1</sup> and William J. McKenna<sup>2</sup> Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Etiology, Diagnosis, and Treatment *Annual Review of Medicine* Vol. 61: 233-253 (Volume publication date February 2010) DOI: 10.1146/annurev.med.052208.130419
10. Kristina Hermann Haugaa, kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og universitetet i Oslo, Arytmogen Høyre ventrikkelkardiomyopati Norsk kardiologisk selskap / Hjerteforum 2010 Hjerteforum nr. 3 – 2010
11. M. Shoaib Hamid, MRCP\*; Mark Norman, MRCP\*; Asifa Quraishi, MRCP\*; Sami Firoozi, MRCP\*; Rajesh Thaman, MRCP\*; Juan R Gimeno, MD\*; Bhavesh Sachdev, MRCP\*; Edward Rowland, FRCP, FACC\*; Perry M Elliott, MD, MRCP, FACC\*; William J McKenna, MD, FRCP, FACC, FESC\* Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria Clinical study: cardiac arrhythmias | *Journal of the American College of Cardiology* © 2002 by the American College of Cardiology Foundation Vol. 40, No. 8, October 2002
12. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, Matthijs G, Heidbüchel H. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin, *Heart*. 2010 Aug;96(16):1268-74. doi: 10.1136/hrt.2009.189621. Epub 2010 Jun 4.7
13. M T Stokstad, H M Berge, K Gjesdal Hjertescreening av unge idrettsutøvere Nr. 16 – 3. september 2013 *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133:1722 – 5 doi: 10.4045/tidsskr.13.0016
14. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, Van Lierde J. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J*. 2003 Aug;24(16):1473-80.
15. Frank I. Marcus<sup>1,\*</sup>, Chair, William J. McKenna<sup>2</sup>, Co-Chair, Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia Proposed Modification of the Task Force *Criteria Eur Heart J* (2010) 31 (7): 806-814. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025
16. David L Prior, Andre La Gerche. The athletes heart. *Heart* 2012;98:947-955. doi:10.1136/heartjnl-2011-301329
17. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1633-44.

18. Hoit BD. It's time to index the right ventricle, but to what and how? *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Dec;25(12):1277-9. doi: 10.1016/j.echo.2012.10.017.
19. Tone Nerdrum, Høyre ventrikkels struktur og funksjon og årsaker, patofysiologi og behandling ved høyresidig hjertesvikt. *Hjerteforum nr 4 – 2013 Norsk cardiologisk selskap /*
20. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography, *Heart Fail Rev.* 2010 Jan;15(1):39-61. doi: 10.1007/s10741-009-9154-x.
21. Heidbüchel H, La Gerche A. The right heart in athletes. Evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012 Jun;23(2):82-6.
22. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart.* 2008 Jul;94(7):860-6. Epub 2007 May 4.
23. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, Macisaac AI, Heidbüchel H, Prior DL. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(8):998-1006. doi: 10.1093/eurheartj/ehr397. Epub 2011 Dec 6.
24. Heidbüchel H, Prior DL, La Gerche A. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? *Br J Sports Med.* 2012 Nov;46 Suppl 1:i44-50. doi: 10.1136/bjsports-2012-091162.
25. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R, Gewillig M, Heidbüchel H. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J.* 2007 Feb;28(3):345-53. Epub 2007 Jan 22.
26. Oxborough D, Shave R, Warburton D, Williams K, Oxborough A, Charlesworth S, Foulds H, Hoffman MD, Birch K, George K. Dilatation and dysfunction of the right ventricle immediately after ultraendurance exercise: exploratory insights from conventional two-dimensional and speckle tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 May;4(3):253-63. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961938. Epub 2011 Mar 18
27. Dávila-Román VG, Guest TM, Tuteur PG, Rowe WJ, Ladenson JH, Jaffe AS. Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Aug;30(2):468-73.
28. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation.* 2006;113(13):1634.
29. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, Brugada J, Nattel S, Mont L. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation.* 2011 Jan 4;123(1):13-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282. Epub 2010 Dec 20.
30. Marijon E<sup>1</sup>, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, Bougouin W, Combes N, Hermine O, Empana JP, Rey G, Toussaint JF, Jouven X. Eur Heart J. Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). 2013 Oct;34(40):3145-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehs347. Epub 2013 Sep 3.
31. Sen-Chowdhry S, Lowe MD, Sporton SC, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management. *Am J Med.* 2004;117(9):685.
32. Oxborough D, Sharma S, Shave R, Whyte G, Birch K, Artis N, Batterham AM, George K. The right ventricle of the endurance athlete: the relationship between morphology and deformation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Mar;25(3):263-71. doi: 10.1016/j.echo.2011.11.017. Epub 2011 Dec 14.
33. La Gerche A, Heidbüchel H, Burns AT, Mooney DJ, Taylor AJ, Pflugger HB, Inder WJ, Macisaac AI, Prior DL. Disproportionate exercise load and remodeling of the athlete's right ventricle. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jun;43(6):974-81. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820607a3.
34. Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Reichek N. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jan;15(1):64-9
35. Asterios Deligiannisa Hans Björnstadb Francois Carrec Hein Heidbücheld Evangelia Kouidia Nicole M. Panhuyzen-Goedkoop Fabia Pigozzif Wilhelm Schänzerg Luc Vanheesh on behalf of the ESC Study Group of Sports Cardiology ESC Study Group of Sports Cardiology Position Paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes doi: 10.1097/01.hjr.0000224482.95597.7a *European Journal of Preventive Cardiology* October 2006 vol. 13 no. 5 687-694
36. Luijckx T<sup>1</sup>, Velthuis BK, Backx FJ, Buckens CF, Prakken NH, Rienks R, Mali WP, Cramer MJ. Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac MRI in strength trained athletes. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 10;167(3):664-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.072. Epub 2012 Mar 28.

37. Kindermann W, Corrado D, Scharhag J. The right heart in athletes. Do we really have sufficient evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012 Jun;23(2):144-5; author reply 145-6.
38. S Graff-Iversen K, Gjesdal A, Jugessur M, Myrstad W, Nystad R, Selmer D, S Thelle A. Atrieflimmer, fysisk aktivitet og utholdenhetstrening. *Nr. 3 – 7. februar 2012 Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132:295 – 9. doi: 10.4045/tidsskr.11.0567
39. La Gerche A, Prior DL. Exercise--is it possible to have too much of a good thing? *Heart Lung Circ.* 2007;16 Suppl 3:S102-4. Epub 2007 Jul 2.
40. La Gerche A, Jurcut R, Voigt JU. Right ventricular function by strain echocardiography, *Curr Opin Cardiol.* 2010 Sep;25(5):430-6. doi: 10.1097/HCO.0b013e32833b5f94.
41. La Gerche A, Prior DL, Heidbüchel H. Strenuous endurance exercise: is more better for everyone? Our genes won't tell us.
42. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, Velthuis BK, Doevendans PA, Cramer MJ. Effect of long term and intensive endurance training in athletes on the age related decline in left and right ventricular diastolic function as assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 2009 Oct 15;104(8):1145-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.066. Epub 2009 Aug 28.
43. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2009 Apr;30(8):969-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehp040. Epub 2009 Feb 24.
44. Erol MK, Karakelleoglu S. Assessment of right heart function in the athlete's heart. *Heart Vessels.* 2002 Jul;16(5):175-80.
45. Anversa P, Levicky V, Beghi C, McDonald SL, Kikkawa Y. Morphometry of exercise-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ Res.* 1983 Jan;52(1):57-64.
46. Harper RW, Mottram PM. Exercise-induced right ventricular dysplasia/cardiomyopathy--an emerging condition distinct from arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2009 Jun;18(3):233-5. doi: 10.1016/j.hlc.2008.01.005. Epub 2008 Apr 8.
47. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P, Wichter T, Levkau B. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation.* 2006 Oct 24;114(17):1799-806. Epub 2006 Oct 9.
48. Aaron CP, Tandri H, Barr RG, Johnson WC, Bagiella E, Chahal H, Jain A, Kizer JR, Bertoni AG, Lima JA, Bluemke DA, Kawut SM. Physical activity and right ventricular structure and function. The MESA-Right Ventricle Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 1;183(3):396-404. doi: 10.1164/rccm.201003-0469OC. Epub 2010 Sep 2
49. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W. 23 Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 20;40(10):1856-63
50. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Schmid JP, Wilhelm I, Saner H. Long-term cardiac remodeling and arrhythmias in nonelite marathon runners *Am J Cardiol.* 2012 Jul 1;110(1):129-35. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.02.058. Epub 2012 Mar 28.
51. Ruiz JR, Joyner MJ, Lucia A. Letter by Ruiz et al regarding article, "Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training". *Circulation.* 2011 Aug 30;124(9):e250; author reply e251. doi:
52. Gabor Kovacs, MD; Robert Maier, MD; Elisabeth Aberer, MD; Marianne Brodmann, MD; Stefan Scheidl, MD; Christian Hesse, MD; Natascha Troester, MD; Wolfgang Salmhofer, MD; Rudolf Stauber, MD; Florentine C. Fuerst, MD; Rene Thonhofer, MD; Petra Ofner-Kopeinig, PhD; Ekkehard Gruenig, MD; Horst Olschewski, MD,