

Effekt af kredsløbstræning hos hjertetransplanterede

- samt kvantitative mål for depression og angst

Københavns Universitet 28/08 2009.

”Speciale udført som en del af Den Sundhedsfaglige Kandidatuddannelse
ved Det Sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns Universitet”

Vejleder:

Overlæge, Phd. Finn Gustafsson.

Forfattere:

Stud.cand.scient.san Stefan Bisgaard Christensen

Stud.cand.scient.san Christian Have Dall

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Abstract	4
Resume	5
Baggrund	6
Kredsløbsfysiologiske aspekter	8
Endothel funktion hos HTX patienter	11
Angst og depression hos HTX patienter	13
Figur 1. HTX og hård Kredsløbstræning	16
Formål	16
Hypoteser	16
Metode	17
Inklusions kriterier	17
Eksklusions kriterier	17
Test variabler	18
Figur 2. Intervention	21
Statistik	22
Resultater	22
Figur 3. Patient Flow Diagram	23
Tabel 1. Baseline karakteristik	24
Tabel 2. Interventions resultater	25
Figur 4. Maksimal iltoptagelse	26
Figur 5. Maksimal iltoptagelse (mean)	27
Figur 6. Maksimal arbejdsbelastning	27
Figur 7. Anaerob tærskel - iltoptagelsen	28
Figur 8. Anaerob tærskel - arbejdsbelastning	28
Figur 9. Endothel funktion	29
Figur 10. HADS-angstsymptomer	29
Figur 11. Effekt af intervention på systolisk blodtryk	30
Figur 12. Sammenhæng mellem ændring i VO ₂ max og FMD	30
Diskusion	31
Iltoptagelse	32
Endothelfunktion	32
Blodtryk	33
Angst og depression	34
Konklusion	36
Perspektivering	37
Reference liste	39
Bilag	
I: ANTWERP protokol	

Forord

Følgende institutioner og enkeltpersoner har ydet en stor hjælp i gennemførelsen af dette studie.

En tak til Danske Fysioterapeuters Forskningsfond der har ydet økonomisk støtte til nærværende studie. Tak til hjerterehabiliteringen på Bispebjerg Hospital, for lån af træningsfaciliteter og testudstyr og tak til hjerte- og lungetransplantations afdelingen på Rigshospitalet.

Envidere takkes professor Susanne Pedersen, fra Tilburg Universitetshospital i Holland, i forbindelse med angst og depression aspekter.

En stor tak til statistiker Jacob Marott, fra Østerbro undersøgelsen.

Samt en særlig tak til 1. reservelæge Phd. Thomas Hermann for udførelse af endothelfunktions målingerne.

ABSTRACT

Background: The role of high-intensity aerobic exercise in patients who have received a cardiac transplant had not yet been determined.

Aim: The aim of this study was to examine the effect of eight weeks of supervised high-intensity aerobic training in stable heart transplant recipients (> 1 year after HTX). In this study, the main variables were peak VO₂max, anaerobic threshold, endothelial function and quantitative measurement for depression and anxiety.

Method: A total of 27 patients with a mean post-transplant time of 6.9 years were randomly divided into two groups, an exercise group and a control group. The exercise group participated in an eight-week high-intensity aerobic training programme (N=14), and the control group received regular treatment (N=13). The training was individualised and carried out as ≥80% of peak VO₂.

Results: Compared with the control group, the exercise group had significantly higher peak VO₂ (mean increase 4.4 ml/kg/min. P= 0.04) and improved endothelial function (mean FMD increase 13% (p=0.01)). Moreover, the exercise group experienced a significant decrease in systolic blood pressure (mean drop of 15 mmHg. (p=0.01)) and anxiety (HADS-A from 4.7 to 1.8 p=0.01). The control group experienced no significant changes from baseline to follow-up. The exercise group experienced no hazard events during the intervention period.

Conclusion: Even if patients initiate high-intensity aerobic training long after they have received a heart transplant, they experience a significant increase in their VO₂max, an improvement of their peripheral function, a decrease in their systolic blood pressure and a lower anxiety level.

Keywords: Exercise, heart transplant, endothelial function, hypertension, depression and anxiety.

RESUME

Baggrund: Hos hjertetransplanterede patienter er betydningen af hård kredsløbstræning endnu uafklaret.

Formål: Formålet med dette studie var at undersøge effekten af 8 ugers hård kredsløbstræning hos stabile hjertetransplanterede (> 1 år efter HTX). De primære variabler var VO₂max, anaerobe tærskelværdier, endothel funktion samt kvantitative mål for angst og depression.

Metode: 27 patienter med en mean post-transplantations tid af 6.9 år, blev randomiseret til 8 ugers hård kredsløbstræning (N=14) eller standard behandling (N=13). Træningen var individualiseret og udført som $\geq 80\%$ af VO₂max.

Resultater: Sammenlignet med kontrolgruppen forberedte interventionsgruppen sig signifikant på VO₂max (Mean forøgelse 4.4 ml/kg/min P= 0.04) og endothelfunktion (mean FMD increase 13%. P=0.01). Desuden havde interventionsgruppen et signifikant fald i systolisk blodtryk (mean fald var 15 mmHg. P=0.01) og i angst (HADS-A fra 4.7 til 1.8 P=0.01). Kontrolgruppen havde ingen signifikante ændringer fra baseline til follow-up.

Interventionsgruppen oplevede intet ubehag eller følgeskader af træningen.

Konklusion: Selv påbegyndt længe efter hjertetransplantation, vil patienter som medvirker i hård kredsløbstræning signifikant øge deres VO₂max, forbedre deres endothelfunktion, mindske deres systoliske blodtryk og mindske deres generaliserede angst.

Søgeord: Træning, hjertetransplantation, endothelfunktion, hypertension, depression og angst.

Baggrund

Hjertetransplantation har i mange år været benyttet som en stadig mere effektiv behandling til hjertesvigtspatienter med et terminalt forløb. Den første hjertetransplantation (HTX) blev foretaget i 1967. Operationen var en succes, men patienten overlevede desværre kun 18 dage (1). Det lykkedes dog hurtigt at forbedre overlevelsen. Median overlevelsen for voksne HTX patienter er i dag ca. 10 år (2). På verdensplan er der samlet udført ca. 80.000 hjertetransplantationer med et fald over de sidste 10 år fra ca. 4400 HTX til ca. 3200 HTX årligt (3). Til sammenligning er der i Danmark siden 1990 i alt udført ca. 500 hjertetransplantationer, hvoraf den største andel er udført på Rigshospitalet (4).

Siden de første hjertetransplantationer blev udført, har der været konsensus om, at behandlingen alene tilbydes patienter med hjertesvigt i slutstadiet og med forventet høj mortalitet. Kun patienter, hvor alle konventionelle behandlingsmuligheder er udtømte, kan indstilles til hjertetransplantation. Således skal medicinsk behandling med ACE hæmmer, betablokker og spironolakton være forsøgt, og biventrikulær pacemaker anlagt, hvis indiceret. Mulige konventionelle hjertekirurgiske behandlinger skal være afprøvet (4;5). Patienter, der tilbydes HTX, er ofte kendt med tiltagende hjerteinsufficiens, som primært skyldes idiopatisk dilateret kardiomyopati eller er iskæmisk betinget (2). Således er henholdsvis 53% og 34% af patienterne i Danmark hjertetransplanteret på baggrund af dilateret kardiomyopati og iskæmisk hjertesygdom.

HTX tilbydes i reglen kun til patienter under 65 år, da ældre patienter oftest har for mange følgesygdomme. Den gennemsnitlige alder for debut af hjertesvigt er lavere hos mænd end hos kvinder, og prognosen for hjertesvigt er ligeledes dårligst for mænd (6). Dette afspejles i kønsfordelingen blandt HTX recipienter, hvor 85% er mænd og 15% er kvinder (2). Gennemsnitsalderen for patienter, som blev hjertetransplanteret i årene 1990-2002, var 44 år i Danmark mod 51 år internationalt. Donoralder var i samme periode 40 ± 14 år i Danmark, hvilket stemmer overens med internationale tal (2). I Danmark er overlevelsen efter HTX henholdsvis 89%, 79% og 64% efter 1, 5 og 10 år (4;5;7). Dette er bedre end det internationale gennemsnit og skyldes formentlig en kombination af lavere recipient alder, skrappe udvælgelse og måske bedre præ-, peri- og postoperativ behandling. De hyppigste, sene dødsårsager efter HTX er en særlig type åreforkalkning i donorhjerterets kranspulsårer (allograft vaskulopati), samt forskellige cancertyper som følge af den livslange immunsupprimerende behandling (2).

Ved hjertetransplantationen tilkobles patienten en hjertelungemaskine. Herefter fjernes det native hjerte fraset mindre dele af venstre forkammer: Donorhertet, der skal være udtaget fra donoren højst 4-6 timer tidligere, indsyes med suturlinjer i venstre forkammer, vena cavae og aorta. Den native del af venstre forkammer forbliver innerveret, men dette har ingen effektiv betydning, hvorfor donorhertet betragtes som denerveret (8). Uger til måneder efter HTX vil det nye hjerte udvikle bedre myokardiekontraktion og reservekapacitet. Der ses dog ofte en tendens til diastolisk dysfunktion efter HTX, som følge af øget myokardial stivhed. Årsagen er multifaktoriel og kan skyldes manglende sympatikus kontrol, gentagne afstødninger, forlænget donorherte iskæmitid og vaskulopati (1). Hos HTX patienter er hvilepuls typisk 15-25 slag højere end en alders- og kønsmatched baggrundsbeholdning. Årsagen skal findes i overskæringen af de kardiiale fibre fra nervus vagus, hvilket medfører en manglende parasympatisk hæmning af impulsudledning fra sinusknuden, hvorved hvilepuls stiger (1;9).

Fra fund i tidligere studier på HTX patienter ses det derfor, at døgnændringer i hvilepuls primært kan tilskrives variation af cirkulerende katekolaminer (1;10).

I det umiddelbare postoperative forløb rettes fokus primært mod at undgå infektioner og afstødning af det nye organ. Denne opgave kan være vanskelig, da behandlingsbalancepunktet mellem at undgå både infektion og afstødning i det første år efter HTX er i konstant forandring. Afstødning forebygges profylaktisk ved hjælp af livslang immunsupprimerende medicinsk behandling bestående af et antiproliferativ stof, et calcinurin hæmmende præparat samt kortikosteroid (11). Desuden anvendes profylaktisk antibiotikum og antivirale midler i den umiddelbare postoperative fase.

I den tidlige postoperative fase foretages ligeledes monitorering af patientens tilstand med hyppige hjertebiopsier, daglige blodprøver, registrering af væske- og ernæringsindtag samt hurtig påbegyndelse af rehabilitering. Under den 2-3 uger lange postoperative indlæggelse rettes fokus i tiltagende grad mod patientopklæring i medicin og medicinbivirkninger samt mod at opnå øget autonomi indenfor vægtskontrol, fysisk formåen og emotionel mestring.

I løbet af det første år aftager graden af planlagte indlæggelser og ambulante besøg, såfremt forløbet er ukompliceret. Hele behandlingsforløbet varetages overordnet af en speciallæge i transplantationskardiologi med støtte fra sygeplejersker, fysioterapeuter, psykologer og diætister (12). HTX patienter vil efter det første år have 4 årlige rutinebesøg på hjerteafdelingen. Patienterne hjemsendes med advisering om sund kost, afholdenhed fra alkohol, rygestop samt regelmæssig motion indtil ”snakkegrænsen” – idet patienten højst må blive lettere forpustet svarende til 14 på BORG skalaen (13;14).

Det er velbeskrevet, at arbejdskapaciteten og den maksimale iltoptagelse hos hjertetransplanterede patienter er lavere end hos aldersmatchede kontroller (1;8;9). Årsagen til den nedsatte arbejdskapacitet er ikke fuldt forstået, men forklares ved en række mekanismer udover de ovenfor beskrevne kardiale begrænsninger: nedsat vaskulær(endothel funktion) på grund af den immunsupprimerende behandling (calcineurininhibitorer) samt tendens til hypertension og diabetes hos hjertetransplanterede. Endvidere har hjertetransplanterede ofte lettere nedsat lungefunktion, som ikke normaliseres efter transplantationen, ligesom muskelfunktionen kan være påvirket af den nødvendige steroidbehandling. Psykologiske aspekter har ligeledes vist sig at have indflydelse på arbejdskapaciteten (1;15).

Kredsløbsfysiologiske aspekter

I det følgende vil de fysiologiske ændringer forbundet med træning blive beskrevet. Efterfølgende beskrives kernepunkter, der skal tages i betragtning, når den transplanterede patient udsættes for hård kredsløbstræning.

Kredsløbstræning

Kredsløbstræning kaldes også udholdenhedstræning eller aerob træning og kan opdeles i tre intensiteter; lav-intens, moderat-intens og høj-intens aerob træning (16;17).

Der er påvist effekt på iltoptagelsen allerede ved lav-intens kredsløbstræning på raske. Der er dog en dosis-respons-effekt, således at mere omfattende moderat- til høj-intens aerob træning øger de gavnlige effekter ved træningen (16). Dosis-respons-effekten gælder såvel hårdheden og længden af den enkelte træningsintervention samt selve interventionsperiodens længde. Flere af de kredsløbsbefordrende forbedringer vil indtræde allerede efter første træning, hvorimod andre fysiologiske effekter af træningen indtræder senere (1).

Et af hovedmålene med høj-intens aerob træning er at øge hjertets pumpefunktion, som er tæt forbundet med den maksimale iltoptagelse. Kredsløbstræning udført som intervaltræning gør det muligt at nå 85-90% af VO_2 max og holde denne intensitet i en længere periode, med inddragelse af pauser af få minutters varighed. Pauserne må ikke være længere end, at iltoptagelse og puls fortsat forbliver forhøjede. Et træningsniveau på >80% VO_2 max svarer til trin 18-19 på BORG skalaen.

Ved interval arbejde vil der i starten af hver arbejdsperiode opstå et iltdeficit. Det bliver dog gradvist mindre, hvis pauserne ikke er for lange, idet iltoptagelsen vil være forhøjet før hver arbejdsperiode.

Den maksimale iltoptagelse dvs. den højeste iltoptagelse målt i ml O_2 pr. minut forkortes

$VO_2\max(ml/min)$. Konditionstallet kombinerer iltoptagelsen med kropsvægten og beskrives $VO_2\max(ml/kg/min)$ (16).

Kredsløbstræning og det centrale system

Hjertets pumpefunktion er af afgørende betydning for kredsløbskapaciteten, og fysisk træning øger hjertets maksimale minut-volumen. Den øgede maksimale minut-volumen efter kredsløbstræning er primært et resultat af øget slagvolumen. Årsagen til øget slagvolumen efter kredsløbstræning er primært dilatation af venstre ventrikel, samt en udvidelse af det totale blodvolumen. Plasma volumen øges allerede efter nogle få dage, hvorimod det øgede antal af røde blodceller tager længere tid. Ved kredsløbstræning forbedres fyldningshastigheden for venstre ventrikel under diastolen. Effekterne ved kredsløbstræning er herved øget blodvolumen, bedre ventrikel compliance med blandt andet øget fyldnings- og tømningshastighed, der gør det muligt at forbedre arbejdskapaciteten selv ved maksimal pulsfrekvens (18).

Kredsløbstræning og det perifere system

En anden vigtig brik i den fysiologiske forklaring på effekten af kredsløbstræning er det perifere blod- og skeletmuskelsystem, disse adapterer til træningen ved at øge perfusionen og flowkapaciteten som parallel til øget $VO_2\max$ kapacitet. Samtidig med at blodvolumen øges, sker der en optimering af flowet til de specifikke, aktive skeletmuskler. Øget muskelpumpefunktion faciliterer hurtigere venøst tilbageløb (18). Disse adaptationer i det perifere system opstår blandt andet som følge af øget kapillær densitet. En anden effekt ved kredsløbstræningen er stærkere respirationsmuskler, der bedre kan arbejde under udtrætning. Herved kan de trænede opnå øget slut-inspirationsvolumen og mindsket slut-ekspirationsvolumen (19). Endothelfunktionen er af stor betydning for kredsløbet under arbejde, idet det øger den perifere blodforsyning. Samtidig har træning vist at forbedre endothelfunktionen hos raske (20).

Kredsløbstræning og kardiovaskulær sygdom

Hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, som var indstillet til bypassoperation, kunne det vises, at blot fire ugers fysisk træning forbedrede den endothelmedierede vaso-dilatation i koronarkar, og at denne forbedring korrelerede med forøget nitrogen-oxid (NO) syntese i endothelceller. Effekten af fire ugers superviseret træning på hospital kunne opretholdes ved 12 måneders follow up-,

sammenlignet med vanlig terapi (21). Der er ligeledes fundet signifikant effekt på endothel funktionen ved kredsløbstræning også hos patienter med andre hjertesygdomme (22). Der er påvist signifikant øgning af VO₂ max på hjertesvigtspatienter ved såvel styrketræning som kredsløbstræning. Ved hjertesvigt gav kredsløbstræningen den største stigning i VO₂ max (23). Dette underbygges af et studie hos patienter med hypertension, der viste størst konditionsmæssig effekt af kredsløbstræning (24).

Kredsløbstræning og HTX

Da Christian Bernard foretog den første hjertetransplantation i Cape Town 3. december 1967, overlevede patienten i 18 dage, den anden transplantationspatient overlevede 20 måneder. I denne periode blev der foretaget en lang række fysiologiske målinger. Det kan fremhæves, at der blev målt en meget lav maksimal iltoptagelse (VO₂max = 0,65 l/min), og at donor hjertet var permanent denerveret (1).

Siden udgangen af 60'erne og frem til i dag er der sket en forbedring af iltoptagelsen (VO₂ max) for de hjertetransplanterede, hvor de langsomt bevæger sig i retning af værdier for en alders- og kønsmatched baggrundsbefolkning. Årsagen menes at være multifaktoriel, blandt andet bedre kirurgisk og medicinsk behandling samt øget fokus på motion i den præ- og postoperative fase. Arbejdskapaciteten er dog fortsat begrænset, idet niveauet for iltoptagelsen hos HTX patienter ikke overstiger 60% af alders- og kønsmatched kontrolpersoner (1;25)

Det er blevet foreslået, at den nedsatte arbejdskapacitet både skyldes centrale og perifere begrænsninger. Andre mulige forklaringer på den reducerede arbejdskapacitet hos HTX patienter, er nedsat angiogenese i den perifere tværstribede skeletmuskel, begrænset muskulær oxidativ kapacitet, lavere tærskelværdi for anaerobt arbejde samt 10-15% mindre muskelmasse (8;9;26).

Grundet denervation responderer HTX patienter anderledes på kredsløbstræning end raske. De hyppigste symptomer er dyspnø og svimmelhed (8).

Som et kuriosum kan nævnes et ikke-randomiseret studie fra 2004, hvor der blev påvist signifikant øget effekt af høj intens aerob-træning, sammenlignet med moderat træning på HTX patienter. Den højintense træning var en del af forberedelserne for en gruppe HTX patienter, der skulle deltage i *Ninth European Heart and Lung Transplant Games* i Østrig i 2002. Gruppen var ikke repræsentativ for HTX gruppen, men deres follow-up VO₂max(ml/kg/min) var på niveau med og for nogle lidt over alders- og kønsmatched kontroller (25).

Træning af HTX patienter medfører en bedring i $VO_2\text{max}$, men effekten af hård kredsløbstræning er endnu ikke helt afklaret (1;8;9;27).

Endothelfunktion hos HTX patienter

Endothelfunktion og det normale kredsløb

Ved træning sker der en forøgelse i det maksimale blodflow til skeletmuskulaturen. Dette skyldes dels forbedret endothelmedieret vasodilation på grund af forøget NO-syntese i endothelcellerne og dels øget O_2 -kapacitet (1;7;18;25).

Endothelfunktion og betydning af nitrogenoxid

Opdagelsen af endothelets betydning for relaxation af blodkar blev gjort i 1980 (28), og kort efter fandt man en substans produceret i endothelceller, der var i stand til at relaxere de glatte muskelceller i karvæggen. Denne substans blev senere karakteriseret som NO. NO produceres i endothelceller ved hjælp af enzymet endothelial nitrogenoxid synthase (eNOS), som kan stimuleres farmakologisk eller aktiveres ved shear stress. En høj blodgennemstrømning påvirker endothelet og den øvrige karvæg, og denne påvirkning betegnes shear-stress. Ved farmakologisk stimulation bliver eNOS translokeret fra endothelcellen til cytosolen, hvorved der sker aktivering af enzymet og derved produktion af NO ud fra arginin (29). NO diffunderer fra endothelcellen til den glatte muskelcelle, som relaxeres, og karet dilateres og giver vasodilatation. NO har en meget kort halveringstid, og en kontinuerlig produktion af NO er derfor nødvendig for at opretholde en optimal kardiameter. NO er afgørende for regulering af blodgennemstrømning i mikrocirkulationen. Endothelet producerer endvidere en række andre vasoaktive stoffer, blandt andet vasokonstriktorerne endothelin-1 og angiotensin-II samt de vasodilaterende stoffer bradykinin og prostacyclin. Endotheldysfunktion medfører nedsat vasodilatorisk kapacitet og øget total perifer vaskulær modstand. Endotheldysfunktion er til stede ved mange patologiske tilstande, blandt andet type 1 og type 2 diabetes, prædiabetes (IGT), fedme, hypertensio arterialis, iskæmisk hjertesygdom, aterosklerose, hjertesvigt, nefropati samt diverse inflammatoriske lidelser (30).

Endothelfunktionsmåling

Måling af endothelfunktionen hos mennesker kan foretages såvel invasivt som non-invasivt. Den non-invasive undersøgelse af endothelfunktion sker ved hjælp af måling af flow-medieret vasodilation (FMD) af arteria brachialis (31). Teorien bag metoden er, at shear-stress stimulerer endothelafhængig vasodilation, hvilket måles som øgning af karrets indre diameter. Den øgede

blodgennemstrømning stimuleres ved at påføre underarmens væv 5 minutters iskæmi ved okklusion af den arterielle blodforsyning med manchete, som placeres under armen og opblæses til 300 mmHg. Den post-iskæmiske hyperæmi vil flerdoble blodgennemstrømningen i arteria brachialis, hvilket sekundært vil mediere shear-stress og derved stimulation af endothelial NO-produktion. Den flow-medierede vasodilatation måles som relativ ændring i kardiameter, ved anvendelse af vaskulær ultralyd, før og efter iskæmi (31).

Endothelfunktion og kardiovaskulær sygdom

Endothel dysfunktion menes at være én af de tidligste forandringer i udviklingen af atherosklerose. Endothel dysfunktion er fundet hos grupper af patienter, som netop har øget risiko for udvikling af atherosklerose. Den endothel dysfunktion er hos raske forbundet med en dårligere prognose og med øget risiko for udvikling af atherosklerose. Det er ligeledes vist, at tilstedeværelsen af endothel dysfunktion er en uafhængig prognostisk faktor hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og kronisk hjertesvigt (32). Endotheldysfunktion er associeret med reduceret arbejdskapacitet. Der er set bedring af endothelfunktionen efter fysisk træning hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt og hos patienter med type 2 diabetes (33;34).

Endothelfunktion hos HTX patienter

Hos hjertetransplanterede patienter er der i flere studier påvist nedsat endothelfunktion. Dette er formentlig en konsekvens af den underliggende kredsløbssygdom samt en komplikation til den nødvendige immunsupprimerende behandling, herunder særligt systemisk kortikosteorid og calcineurin hæmmere.

Omkring 70% af HTX patienter udvikler ligeledes behandlingskrævende hypertension (35).

Endothelfunktionen ser ud til at forværres over tid hos HTX patienter (36;37). Nedsat endothelfunktion hos hjertetransplanterede korrelerer med risikoen for koronar vaskulopati, graftdysfunktion og tidlig død (33).

Anvendelse af fysisk træning som intervention mod endotheldysfunktion beskrives som et vigtigt behandlingspunkt for blandt andet hjertesvigtspatienter. For hjertetransplanterede har fysisk træning dog generelt fået meget lidt opmærksomhed. Enkelte studier har hos ny-transplanterede HTX patienter undersøgt effekten af aerob kredsløbstræning på endothelfunktion. Et pilot-studie har vist effekt af kredsløbstræning på endothelfunktion 8 uger efter HTX (38). Et studie har vist, at kredsløbstræning vedligeholder endothelfunktion hos nytransplanterede, men der blev ikke opnået signifikant bedring i forhold til kontrolgruppen (3). Der findes til dato ingen randomiserede, kliniske

studier, der har vist effekt af aerob træning på endothelfunktionen hos HTX patienter, som har været transplanterede i over et år.

Angst og depression hos HTX patienter

Det sidste årti har vist øget evidens for, at psykologiske faktorer har betydning for både udviklingen af hjertesygdomme samt prognosen hos patienter med manifest hjertesygdom (39;40). Nyere studier på hjertesvigtspatienter viser en stærk korrelation mellem angst, depression og livskvalitet (41).

Endvidere er det påvist, at hjertesvigtspatienter har den laveste, selvvaluerede livskvalitet sammenlignet med en række andre sammenlignelige patientgrupper (42). Angst, depression og livskvalitet er ligeledes associeret med øget risiko for mortalitet og co-morbiditet hos hjertesvigtspatienter (43).

Forskning i psykologiske aspekter og HTX viser en fortsat øget incidens af depressionssymptomer hos HTX patienter målt i et 3 års follow-up studie. Samme studie viser en 25% prævalens for klinisk depression indenfor de første 3 år efter HTX, mod en 24% livstidsprævalens blandt patienter med andre kroniske sygdomme (44). Et nyt studie viser, at angst hos HTX patienter, i modsætning til depression, var forbundet med øget co-morbiditet (15). Endelig er der fundet en sammenhæng mellem præoperativ klinisk depression og øget mortalitet efter HTX (45). Generelt betragtet er forskningen indenfor angst og depression hos HTX patienter stadig sparsom. Især med hensyn til angst er forskningen sparsom, og de studier der findes, er baseret på relativt få patienter (15;46).

Indenfor den kardiiovaskulære litteratur kan det være vanskeligt at fortolke de psykologiske variabelers betydning, da der bruges flere forskellige skalaer til måling af det samme konstrukt.

Hyppigst bruges Beck Depression Inventory (BDI) til evaluering af depression og State-Trait Anxiety Inventory (STAI) til måling af angst (47;48). Dog kan det diskuteres, hvorvidt brugen af disse skalaer til hjertepatienter generelt og HTX patienter specifikt er optimal, idet disse skalaer ikke var udviklet til brug for patienter med somatisk sygdom. Med andre ord foreligger der risiko for, at incidensen for depression målt med BDI er infladeret, fordi skalaen indeholder somatiske items, såsom træthed, som også er hyppigt forekommende hos hjertepatienter og HTX patienter. Endvidere er BDI og STAI validerede i forhold til at opfange personlighedstræk, der øger risikoen for at udvikle depression og angst. Nyere forskning har derimod påvist, at angst og depression hos HTX patienter i højere grad er skiftende og kognitivt foranderlige sindsstemninger, som bedre måles med andre skalaer (49).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) er den skala, som hyppigst benyttes i nyere transplantationsforskning med henblik på at måle angst og depression hos ambulante patienter.

HADS vurderes til reliabelt at måle depression, men i særdeleshed angstsymptomer, som det i psykosomatisk HTX forskning hidtil har været vanskeligt at tolke betydningen af (44;46;50-52). HADS er særdeles enkel i brug, kan tolkes relativt enkelt, men er dog endnu ikke valideret på dansk. Det er vist, at angst og depression hos HTX patienter kan påvirkes af fysisk træning (15;44). Det kunne være interessant at afprøve, i hvor høj grad træning har gavnlig effekt på angst og depression. I tidligere studier på hjertesvigtpatienter er International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) benyttet, og dette spørgeskema har vist sig egnet til denne patientkategori. IPAQ er valideret på engelsk og oversat til dansk. Til vores kendskab findes der ikke træningsstudier på HTX-patienter, hvor selvvalgt fysisk aktivitet er blevet målt (53).

Sammenfatning

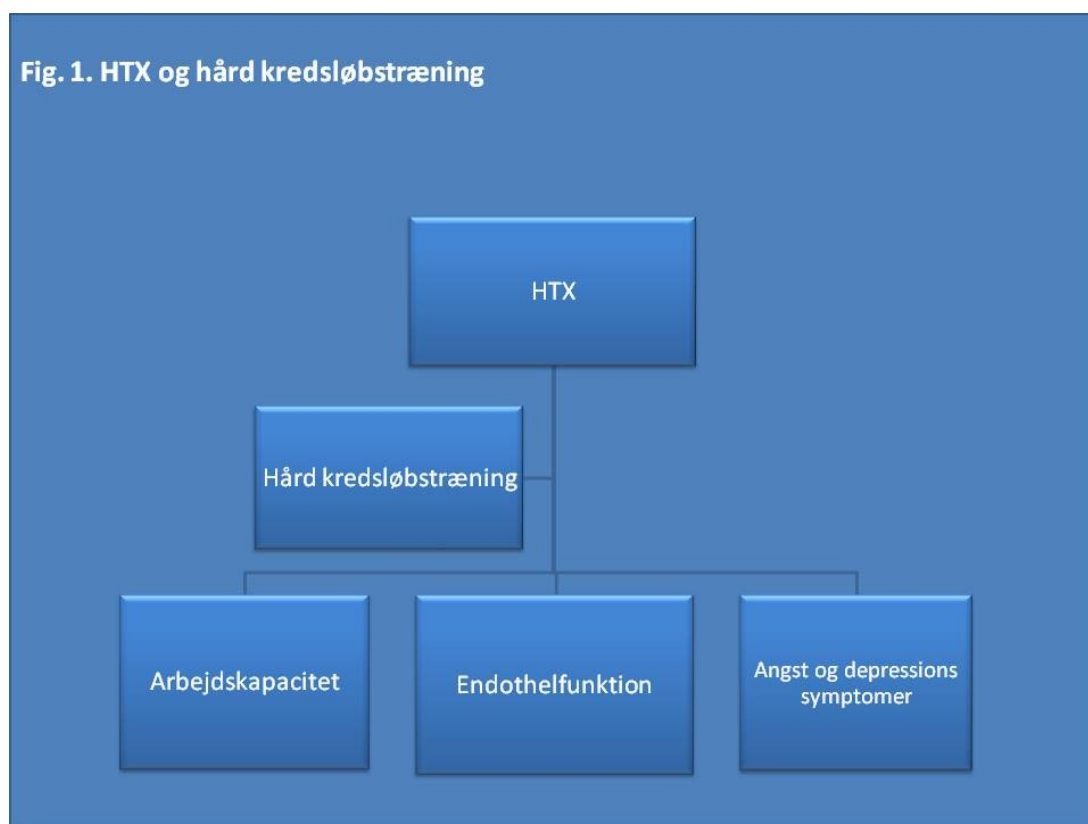
Hidtil har anbefalingerne for kredsløbstræning til HTX patienter været baseret på Toronto/Harefield programmet, som baseres på et stigende niveau med belastning på op til 60% af maksimal iltoptagelse og selvvalgt 12-14 på Borg skalaen (8). Der foreligger for nærværende ingen videnskabelige anbefalinger for kredsløbstræning, som differentierer mellem ny-transplanterede og HTX patienter >12 måneder efter transplantation.

En undersøgelse af effekten af hård kredsløbstræning på HTX patienter mere end 12 måneder efter transplantation er interessant af flere årsager. For det første er undersøgelsen af effekten af træning på endothelfunktion og iltoptagelse umiddelbart efter transplantation vanskelige at fortolke, idet der indtræder meget betydelige fysiologiske ændringer i organismen umiddelbart efter hjertetransplantation. Endvidere foretages der rutinemæssigt betydelige ændringer i den immunsupprimerende behandling de første måneder efter transplantationen, og disse kan have betydelig indflydelse på de målte parametre.

Der findes sparsom viden omhandlende hård fysisk kredsløbstræning og fysiologiske modifikationer hos HTX patienter og få kliniske randomiserede forsøg. Koblingen mellem kredsløbstræning og endothelfunktionen er særlig interessant for HTX patienter, på grund af den dokumenterede sammenhæng mellem endothelfunktion og prognose (33). Da HTX patienter i Danmark adviseres til rehabilitering med maksimalt 12-14 på BORG's skala, er det interessant at undersøge, om hård kredsløbstræning (>80% VO₂max), svarende til ≥18 på BORG skalaen, kan have gavnlig effekt på HTX patienternes angst- og depressionssymptomer.

Koblingen mellem kondition, endothel funktionen, angst og depressionssymptomer kan give ny indsigt i de fysiologiske og psykologiske mekanismer forbundet med HTX og hård kredsløbstræning.

En sådan viden ville kunne benyttes til at optimere rehabiliteringen efter hjertetransplantation. Et randomiseret klinisk forsøg vil være den bedste videnskabelige metode til at undersøge effekten af hård kredsløbstræning hos HTX patienter. Dette studie vil inddrage arbejdskapacitet, endothelfunktion samt angst- og depressions symptomer som testparametre.



Skitsering af studiets problemfelter.

Formål

Formålet med denne videnskabelige undersøgelse er at kortlægge i hvilken grad hård fysisk kredsløbstræning (>80% af VO_2 max) hos hjertetransplanterede (>12 måneder efter HTX) påvirker følgende parametre: FMD, VO_2 max, puls, blodtryk, lipidstatus, samt kvantitative mål for angst og depression. Endvidere ønsker vi at undersøge sikkerheden ved hård fysisk kredsløbstræning.

Hypoteser.

1. 8 ugers hård kredsløbstræning har effekt på iltoptagelsen hos HTX patienter.
2. Hård kredsløbstræning forbedrer endothelfunktionen hos HTX patienter som er > 1 år efter HTX.
3. Hård kredsløbstræning har en positiv effekt på angst- og depressionssymptomer.
4. Hård kredsløbstræning er ikke forbundet med øget morbiditet for HTX patienter.

Metode

Materiale og metode:

Studiet er et klinisk, randomiseret ublindt træningsinterventionsstudie.

Potentielle patienter til studiet blev identificeret ud fra Rigshospitalets liste over HTX patienter. For at indgå i projektet skulle deltagerne opfylde følgende inklusions kriterier:

1. *>12 måneder efter HTX.*
2. *Være fyldt 18 år på inklusionstidspunkt.*
3. *Kunne forstå og tale dansk eller engelsk.*
4. *Være tilknyttet ambulant behandling på Rigshospitalet.*
5. *Være fysisk i stand til at kunne gennemføre kredsløbstræning på Bispebjerg Hospital.*

Følgende eksklusions kriterier anvendt af sikkerhedsmæssige årsager:

1. *Fast dialyse eller serum kreatinin over 200 $\mu\text{mol/l}$.*
2. *Afstødning mere end grad H1R indenfor sidste 3 måneder.*
3. *Betydende graftvaskulopati – vurderet ud fra KAG.*
4. *Maligne sygdomme udover basalcellecarcinom.*
5. *Retransplantation eller multiorgantransplantation.*

Randomisering.

Forsøgspersonerne blev efter kønsstratificering allokeret til intervention eller kontrolgruppe ved konvolut randomisering af en uvildig person. Konvolutterne var forseglede og ikke-transparente.

Sedlerne i konvolutterne var forsynet med initialer på forsøgs personerne. Konvolutterne blev skiftevis lagt i enten kontrol gruppe eller i aktiv gruppe. Den uvildige person var ikke bekendt med forsøgsdeltagernes navne (54;55).

Frafald.

Efter randomisering, men inden intervention, opstod et frafald på 3 forsøgspersoner, 2 i kontrolgruppen og 1 i interventionsgruppen. To forsøgspersoner udgik på grund af nyopstået sygdom som umuliggjorde gennemførelsen af studiet, en forsøgsperson udgik efter eget ønske uden nærmere begrundelse. Efter interventions start var der intet frafald af forsøgspersoner.

Stedets for projektets gennemførelse.

Alle indledende og afsluttende undersøgelser, fraset maksimal iltoptagelsestest, blev udført på Rigshospitalet. Selve interventionen og den maksimale iltoptagelsestest blev gennemført på test- og træningsfaciliteter tilknyttet Bispebjerg hospital.

Test variable.

Ved baseline og efter endt intervention eller kontrolperiode fik alle patienter foretaget en maksimal iltoptagelsestest. Der blev endvidere foretaget non-invasiv ultralyds undersøgelse af endothelfunktion på arteria brachialis, hvor der ligeledes målt hvilepuls og hvile blodtryk. Ved forsøgets start og afslutning blev der taget fastende blodprøver til analyse for glukose, HbA1c, total-kolesterol og NTpro-BNP. Desuden blev der målt TNF-alfa, hs-CRP, interleukin 6, adiponektin og insulin. Patienterne gennemførte angst- og depressions målinger ved hjælp af HADS.

Maksimal iltoptagelse.

Den maksimale iltoptagelse blev målt på cykelergometer (ViaSprint 150P). Der blev anvendt en modificeret ANTWERP protokol (Bilag I), startende med let opvarmning. Testprotokollen startede med 10 watt, med en efterfølgende stigning på 20 watt pr. minut. Pedal frekvensen var konstant på 55-65 rpm.

Respirationen blev målt igennem en ventil i masken, hvor luften blev ledt direkte over i et analyse apparat af mærket Jaeger (CardinalHealth) MasterScreen CPX, software version 5.21. Der blev målt VO_2 , VCO_2 og VE, *breathing rate*, *respiratory exchange ratio* (RER). Data blev optaget med interval af 5 sekunder. VO_{2max} blev målt på det højest opnåede niveau ved testens afslutning. Puls

og maxpuls blev målt kontinuerligt (Nonin Xpod). Der blev fastsat en RER > 1,10 for en valid VO_2max jf. retningslinier beskrevet af Stanford Human Performance Laboratory (56).

Måling af endothelfunktion.

Der blev anvendt en standardiseret protokol hvor en fastende forsøgsperson, skulle hvile liggende i 20 minutter. Herefter målt hvile blodtryk og hvile puls på venstre arm. Arteria brachialis blev identificeret på højre arm og herefter målt baseline værdierne af arteria brachialis diameter ved hjælp af en 2 dimensional lineær 7.5 MHz ultralydstranducer (Cypress/Siemens). Lejringsen af arteria brachialis blev markeret i fossa antecubitii med henblik på efterfølgende målinger. Efterfølgende blev en tourniquet manchete på underarmen blæst op til 300 mmHg og blev fastholdt med dette tryk i 5 minutter. Dette medførte en passende iskæmitid af underarmens væv til at opnå reaktiv flowøgning. Manchetten blev deflateret og arteria brachialis diameter blev målt kontinuerligt i 4 minutter efter den initiale reaktive flowstigning. De sidste 15 sekunder før manchetten deflateres målt flow i arteria brachialis og dette blev gentaget 15 sekunder efter deflation. Den maksimale ændring i FMD i forhold til baseline blev angivet som resultat. Målingerne af FMD blev foretaget ved hjælp af automatiseret software (On-line Vascular Image Analysis) for at undgå målebias.

For bedst muligt at kunne vurdere ændringer i NO-sensitivitet af karvæggens glatte muskelceller før og efter intervention, blev der suppleret med en undersøgelse af nitroglycerin-induceret vasodilatation. Der blev givet 0,5 mg nitroglycerin sublingualt og arteria brachialis diameter målt før og op til 4 minutter efter nitroglycerin administration. Resultatet blev angivet som relativ ændring i diameter. Selve FMD målingen blev gennemført af en undersøger med stor erfaring i proceduren. Alle FMD undersøgelser var blindede.

BMI.

Blev beregnet ud fra deltagernes vægt og højde.

Et BMI mellem 18,5 og 25 svarer til normalvægtig, et BMI fra 25-30 svarer til, at man er overvægtig. Endelig kategoriseres et BMI over 30 som fedme (57).

Hofte talje mål.

Blev målt i forbindelse med endothelfunktionen, og er derfor målt fastende jævnfør retningslinier for denne variabel (58).

Blodprøve.

Alle blodprøver er taget fastende ved venepunktur umiddelbart efter endothelundersøgelsen, og behandlet efter kliniske retningslinier. Blodprøver er analyseret på Rigshospitalets biokemiske afdeling og plasma blodprøver blev efter centrifugering afsendt til analyse på Center for Inflammation og Metabolisme, Rigshospitalet. Plasma analyseret for TNF-alfa, hs-CRP, interleukin 6, adiponektin og insulin vil ikke indgå i datamaterialet i dette studie.

Baseline demografi.

Data som omhandler HTX dato, medicinstatus og transplantationsårsag er alle indhentet via patientjournal og elektronisk patient journal via Rigshospitalets intranet.

Selvvrurderet fysisk og psykisk helbred.

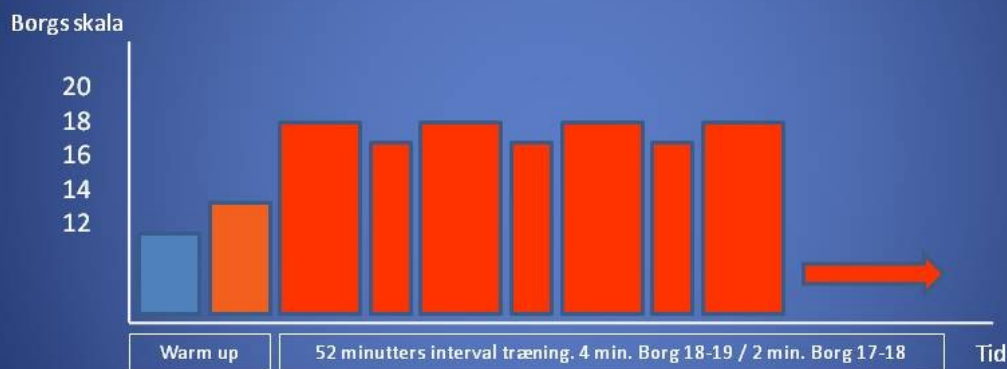
IPAQ og HADS spørgeskemaerne blev indledningsvis sendt pr. brev til alle forsøgspersoner. Det var i materialet angivet forskers kontakt oplysninger med henblik på afklarende spørgsmål.

Det afsluttende HADS spørgeskema blev af logistiske årsager udfyldt i forbindelse med den maksimale iltoptagelsestest på BBH. Forsøgspersonen blev placeret i rolige omgivelser med mulighed for afklarende spørgsmål. Den vejledende forsker har fulgt gældende retningslinier omkring svar neutralitet i forbindelse med afklarende spørgsmål.

Interventionsdesign.

Træningen var opbygget som hård kredsløbstræning, hvor der blev benyttet intervaltræning til at opnå den højest mulige iltoptagelse og den højeste totale mængde arbejde, per træningssession. Der var løbende en progression i deltagernes evne til at holde det høje iltoptagelses niveau (>80 % VO_2max).

Fig. 2 Intervention



Høj-intens interval kredsløbstræning

Warm up: 4 minutter på Borg 12 / 4 minutter på Borg 14. Interval: 52 minutter. BORG skalaen går fra 6-20, der vises kun fra 12-20, hvor interventionen foregik.

Interventionens intensitets niveauer.

Opvarmningen blev indledt med 4 minutters spinning på BORG 12. Herefter de sidste 4 minutters opvarmning blev øget til BORG 14. Den høj-intense interval træning skiftede mellem 4 minutters høj-intens interval svarende til BORG 18-19 og 2 minutters moderat-intens træning svarende til BORG 17-18. Kredsløbstesten før interventionen dannede baggrunden for at kunne kontrollere intensitetsniveauet under intervallerne. Ligeledes blev den subjektive BORGs skala, samt pulsværdier målt løbende, anvendt til at justere intensiteten (fig.2).

Etiske aspekter og patient sikkerhed.

Projektet er godkendt af videnskabsetisk komite (protokol nr.: H-D-2009-004).

Forsøget byggede på frivillig deltagelse af forsøgspersonerne, som til enhver tid og uden begrundelse kunne træde ud af studiet. Forsøgspersonerne blev informeret såvel skriftligt som mundtligt om studiet, dets risici samt deres rettigheder. Samtykke blev indhentet efter at forsøgspersonen hjemme

havde gennemlæst informationsmaterialet. Oplysninger vedrørende forsøgspersoner beskyttes efter lov om behandling af personoplysninger og lov om patienters retsstilling, ligeledes er projektet godkendt af datatilsynet.

Statistik.

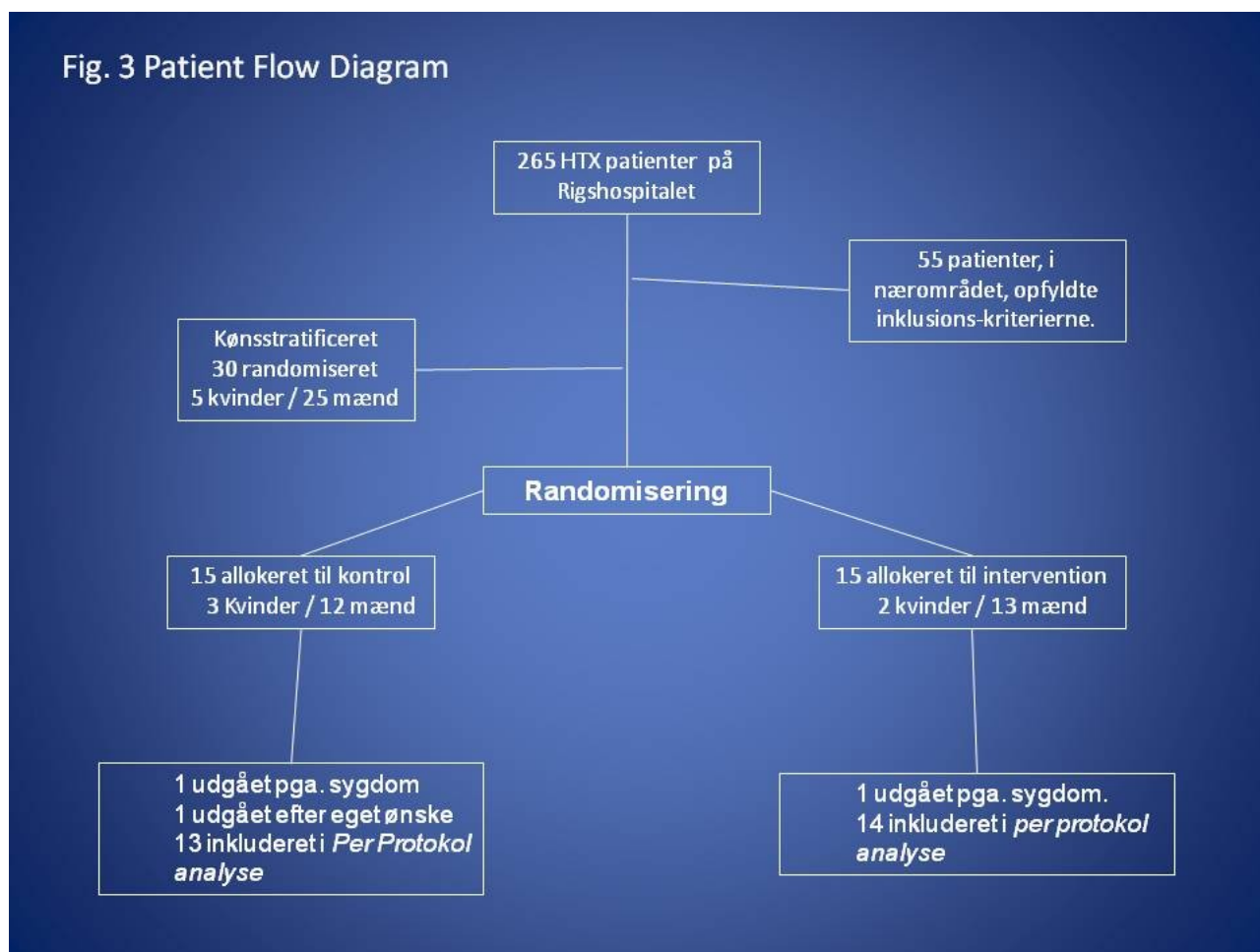
Træningsinterventions studier på hjertetransplanterede har vist signifikant effekt på $VO_2\text{max}$ af størrelsesordenen 4 ml/kg/min. Hvis man vil sammenligne stigning i $VO_2\text{max}$ efter træning i interventionsgruppen med kontrolgruppen og man ønsker at kunne detektere en forskel på 2 ml/kg/min med power (beta) 80% og $\alpha=0.05$ og man antager en standard deviation på ændringen i $VO_2\text{max}$ i den trænede gruppe på 2,5 ml/kg/min kræves 12 patienter (samt 12 patienter i kontrolgruppen). Med en forventet dropout rate på 10% kræves således 28 patienter. Alle testvariabler blev vurderet for normalfordeling. Der blev foretaget uparret T-test på baseline variable, og parret T-test fra baseline til follow-up variable. Der blev udført uparret T-test på differensen mellem baseline og followup for sammenligning af intervention og kontrolgruppen. Signifikans grænsen blev sat til en p -værdi $\leq 0,05$. Korrelationsanalyser blev udført på udvalgte baseline variable og $VO_2\text{max}$. Der blev udført lineær regression på hovedvariabler.

Resultater

Forsøgs kohorten.

Der blev identificeret i alt 55 patienter, i nærområdet, som opfyldte inklusionskriterierne. Af dem ønskede 30 at deltage (fig.3). Grundet et meget tidligt frafald af 3 forsøgspersoner, besluttedes det ikke at medtage disse personer i senere analyser. De følgende analyser er baseret på de patienter ($n=27$) som gennemførte studiet. Der blev ikke registreret skader eller bivirkninger som følge af interventionen.

Fig. 3 Patient Flow Diagram



Forsøgspersonernes baseline karakteristik ses i tabel 1.

I interventionsgruppen var der 10 personer som var > 5 år efter transplantation, mod 7 i kontrolgruppen. Otte patienter var ved interventionsstart i steroidbehandling, mod 11 i kontrolgruppen. Patienter i antihypertensiv behandling udgjorde henholdsvis 12 i interventions- og 12 i kontrolgruppen. 10 i kontrolgruppen fik statin mod 13 i interventionsgruppen.

Tabel 1. Baseline karakteristik for kontrol- samt træningsgruppen

	Kontrol (n=13)	Træning (n=14)	<i>p</i> -værdi*
Alder(år)	47,3 ± 17,9	53,4 ± 11,4	0,3
Dage efter transplantation	2566 ± 1993	2499 ± 1466	0,92
mand/kvinde	10m/3k	12m/2k	
Højde(cm)	175 ± 9	175 ± 6	0,98
Vægt(kg)	80,7 ± 22,6	80,8 ± 22,1	0,99
BMI(kg/m ²)	26,1 ± 6,0	26,3 ± 3,3	0,16
Hofte/talje ratio	1,03 ± 0,15	1,02 ± 0,10	0,41
VO ₂ max(ml/kg/min)	23,9 ± 4,9	23,9 ± 6,7	0,98
Wattmax(power)	155 ± 39	160 ± 52	0,77
Maxpuls(pr/min)	143 ± 20	142 ± 18	0,9
AT-watt(power)	78 ± 19	96 ± 38	0,14
AT-VO ₂ (ml/min)	1178 ± 366	1188 ± 530	0,96
AT-VO ₂ (ml/kg/min)	15,0 ± 4,3	15,7 ± 4,5	0,69
RER	1,47 ± 0,13	1,43 ± 0,15	0,48
FMD(%)	5,6 ± 3,8	8,3 ± 4,0	0,3
Systolisk BP(mmHg)	141 ± 15	142 ± 17	0,59
Diastolisk BP(mmHg)	82 ± 9	85 ± 7	0,43
Anti-hypertensiva(antal patienter)	12	12	
Prednisolon(mg/døgn)	4,2 ± 2,4	2,7 ± 2,5	0,11
Cyclosporin dosis mg/dag (no.%)	161 ± 69	171 ± 65	0,75
Tacrolimus dosis mg/dag (no.%)	7,8 ± 2,6	7 ± 2,8	0,78
Statiner(antal patienter)	10	13	
Total kolesterol(mmol/l)	4,9 ± 1,1	4,6 ± 0,9	0,57
Triglycerider(mmol/l)	1,6 ± 0,8	1,7 ± 0,9	0,72
Glukose(mmol/l)	6,4 ± 2,4	6,3 ± 1,6	0,94
Hæmoglobin A1c(%)	6,2 ± 1,5	5,9 ± 0,8	0,65
ProBnP(pmol/l)	58,1 ± 42,2	132,9 ± 276,3	0,42
Creatinin(μmol/l)	102 ± 21	126 ± 38	0,05
IPAC(METS)	5135 ± 4988	4020 ± 4991	0,57
HADS-angst	3,2 ± 1,6	4,7 ± 1,8	0,03*
HADS-depression	1,8 ± 1,1	1,9 ± 1,8	0,86
Diagnose DCM	10	8	
Diagnose IHD	3	5	
Diagnose VHD	0	1	

Data er mean±SD. *forskil i baseline værdi $P \leq 0,05$. (uparret t-test mellem kontrol og intervention). FMD= flow-medieret vasodilation; RER= respiratory exchange ratio; IPAC= International Physical Activity Questionnaire; AT= anaerob tærskel; HADS= Hospital Anxiety and Depressions Scale. Baseline variabler var normalfordelte.

Tabel 2. Hovedresultater efter intervention.

	Kontrol (n=13)		Intervention (n=14)		Intervention vs. control †
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	p-værdi
VO ₂ max(ml/kg/min)	23,9 ± 4,9	23,4 ± 5,7	23,9 ± 6,7	28,3 ± 6,1**	0,04†
Watt-max(power)	155 ± 39	153 ± 38	160 ± 52	184 ± 51**	0,09
Maxpuls	143 ± 20	138 ± 18	142 ± 18	145 ± 16	0,29
AT-watt(power)	78 ± 19	87 ± 26	96 ± 38	111 ± 37*	0,06
AT-VO ₂ (ml/kg/min)	15 ± 4,3	15,2 ± 4,5	15,7 ± 4,4	18,3 ± 4,4**	0,08
FMD(%)	5,6 ± 3,76	5,3 ± 6,28	8,3 ± 3,98	11,4 ± 4,32*	0,01†
Vægt(kg)	80,7 ± 22,6	80,5 ± 22,1	80,8 ± 11,8	79,8 ± 11,1	0,92
BMI(kg/m ²)	26,1 ± 6,0	26,0 ± 5,9	26,3 ± 3,3	26,0 ± 3,1	0,10
Systolisk BP(mmHG)	141 ± 16	142 ± 23	142 ± 17	127 ± 13*	0,04†
Diastolisk BP(mmHG)	82 ± 9	84 ± 14	85 ± 7	82 ± 9	0,61
HADS-angst	3,2 ± 1,6	3,7 ± 2,3	4,7 ± 1,8	1,8 ± 1,2**	0,01†
HADS-depression	1,8 ± 1,1	1,3 ± 0,9	1,9 ± 1,8	0,7 ± 0,8	0,08

Data er mean±SD. * ≤ p=0,05, ** ≤ p=0,01(parret t-test). † = uparret t-test mellem kontrol og intervention. AT= anaerob tærskel; FMD= flow-medieret vasodilation; HADS= Hospital Anxiety and Depressions Scale.

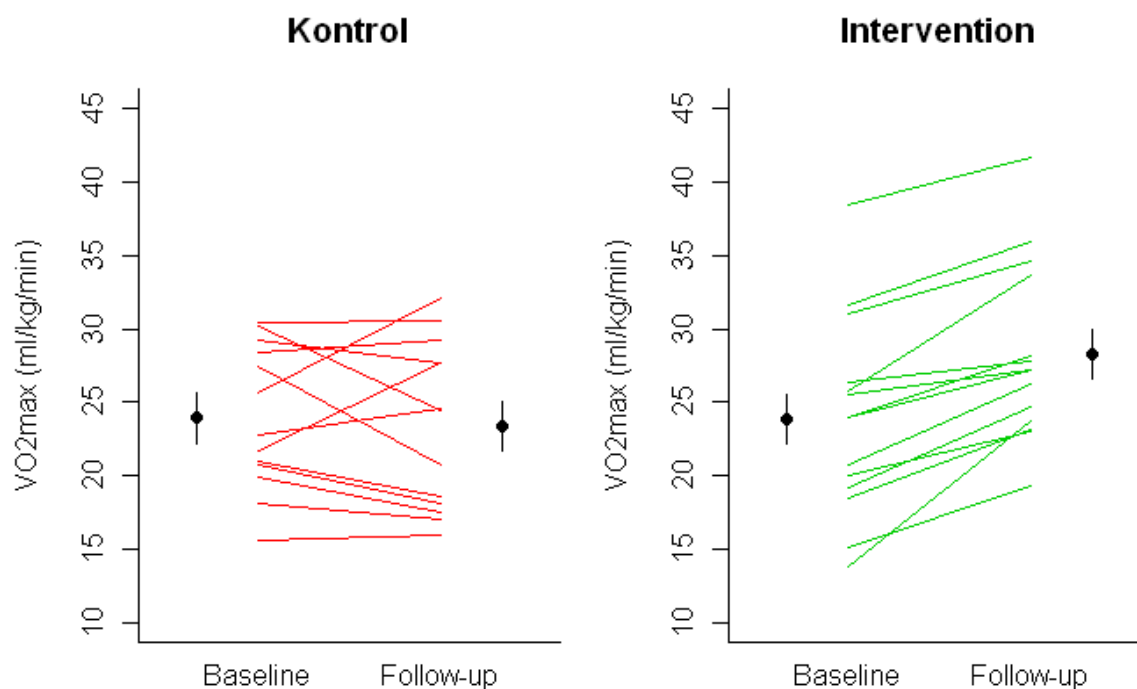
AT=

Det ses at interventions gruppen har forbedret sig signifikant på VO₂max (ml/kg/min), FMD, systolisk BP og HADS-angst sammenlignet med kontrolgruppen.

Der ses ligeledes en grænse-signifikant forbedring på watt-max, AT-watt, AT-VO₂ (ml/kg/min) og HADS-depression (Tabel 2).

Følgende grafer og histogrammer illustrere de mest betydningsfulde test parametre.

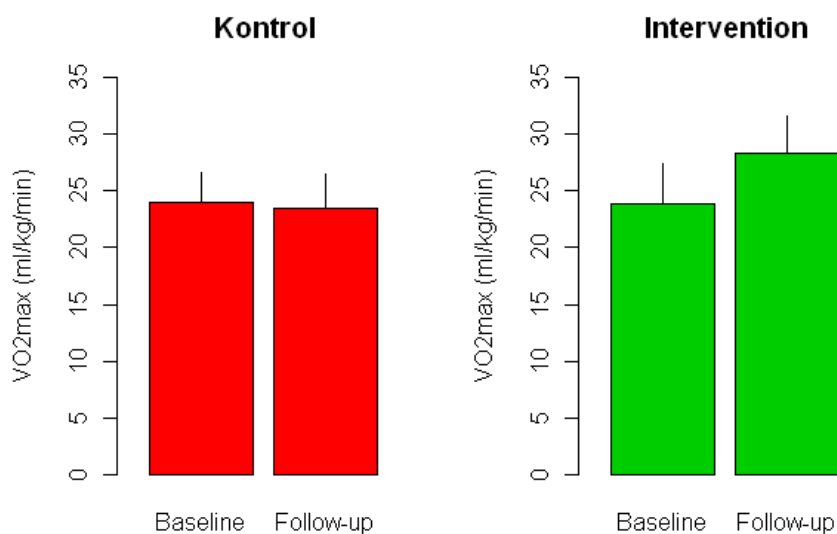
Fig. 4 Maksimal iltoptagelse.



Alle i interventions-gruppen forbedrede deres $VO_2\text{max}$ (ml/kg/min). Det laveste baseline mål forbedrede sig fra 13,7-23,7 ml/kg/min (57,8 %), ligeledes forbedrede det højeste baseline mål på 38,5 sig til 41,7 ml/kg/min (8,3 %).

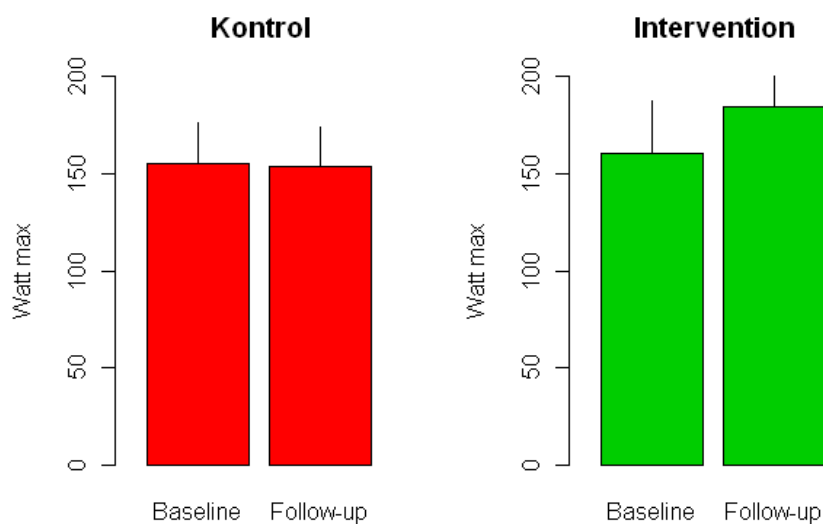
Kontrol gruppen havde en lille reduktion af $VO_2\text{max}$ (ml/kg/min). Det ses at to kontrol-patienter havde en stor forbedring og to der havde en stor reduktion af $VO_2\text{max}$ (ml/kg/min). De resterende havde samme eller en let reduktion fra baseline værdien (Fig.4).

Fig. 5 Maksimal iltoptagelse (mean).



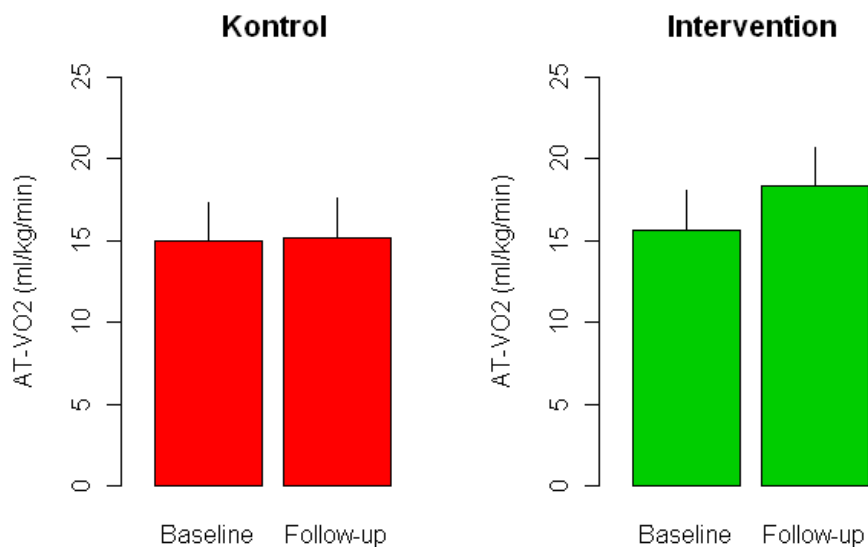
Der blev fundet en signifikant forbedring af $VO_2\text{max}$ (ml/kg/min) i interventionsgruppen, hvor $VO_2\text{max}$ blev forbedret med 4,4 ml/kg/min fra baseline (16%). Kontrol gruppen målte lille ikke-signifikant reduktion i $VO_2\text{max}$, med 0,5 ml/kg/min, fra baseline (Fig.5).

Fig. 6 Maksimal arbejdsbelastning.



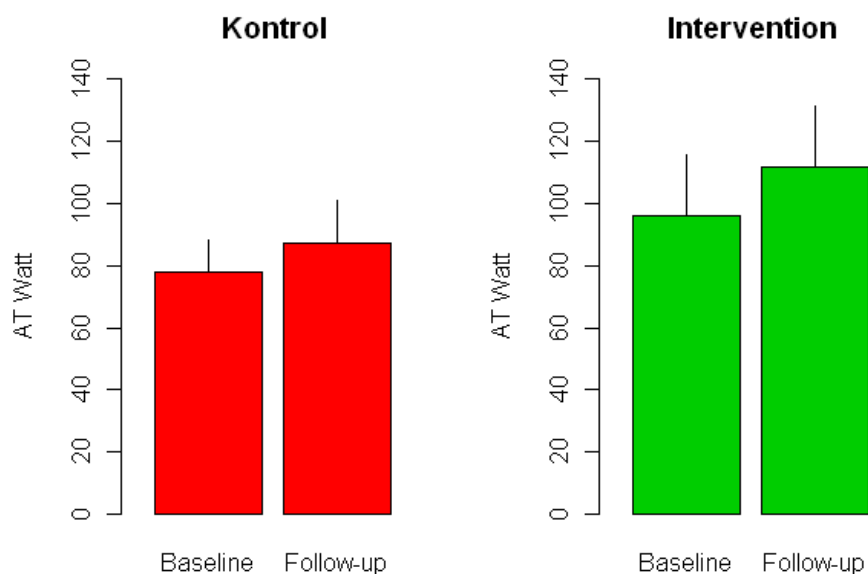
Maksimal arbejdsbelastning (watt-max) er i dette studie grænsesignifikant forbedret i interventionsgruppen ($p = 0.09$) sammenholdt med kontrol. Isoleret havde interventionsgruppen en signifikant forbedring ($p=0,01$) på 24 watt fra baseline (Fig.6).

Fig. 7 Anaerob tærskel – iltoptagelsen



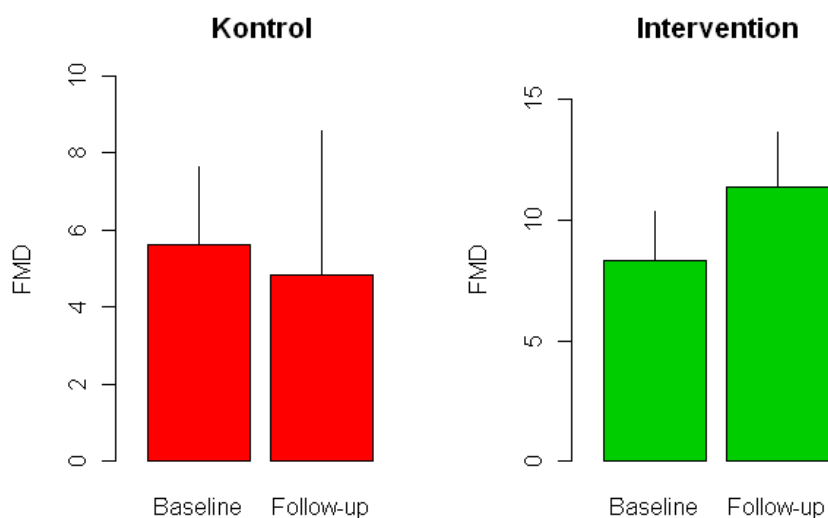
Anaerobe tærskel for VO_2 (ml/kg/min) er grænsesignifikant forbedret i interventionsgruppen ($p = 0.06$) sammenholdt med kontrol. Isoleret havde interventionsgruppen signifikant effekt ($p=0,01$) på 2,6 ml/kg/min. (Fig.7).

Fig.8 Anaerob tærskel – arbejdsbelastning



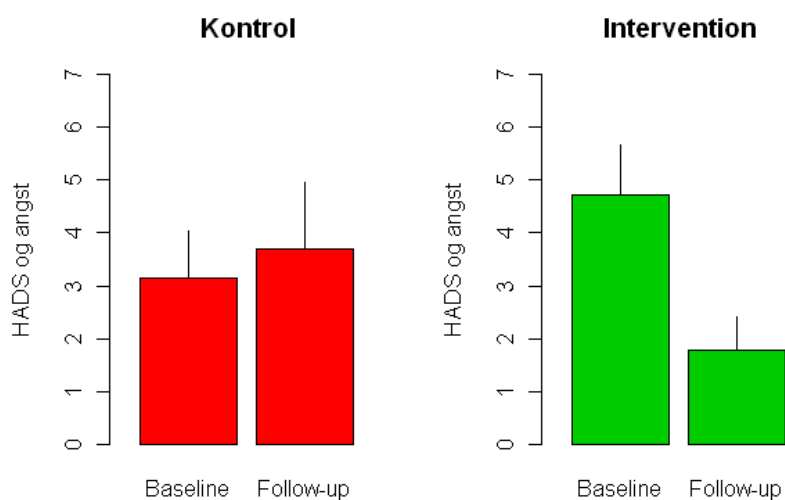
Anaerob tærskel for arbejdsbelastning (watt) er grænsesignifikant forbedret i interventionsgruppen ($p=0.08$) sammenholdt med kontrol. Isoleret havde interventionsgruppen en signifikant forbedring på 15 watt fra baseline ($p=0.05$). Kontrolgruppen havde en ikke-signifikant forbedring på 9 watt fra baseline (Fig.8).

Fig. 9 Endothel funktion



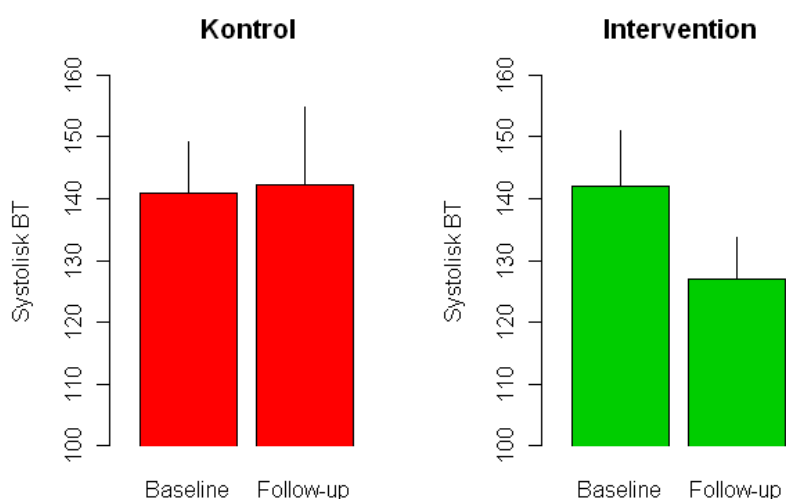
Der blev fundet signifikant effekt på FMD i interventionsgruppen, i form af en 27% forbedring fra baseline. Figuren viser en stor, men ikke signifikant, forskel på baseline FMD mål mellem kontrol og intervention. Der blev fundet stor spredning i kontrolgruppens FMD værdier (Fig.9).

Fig 10. HADS - angst symptomer.



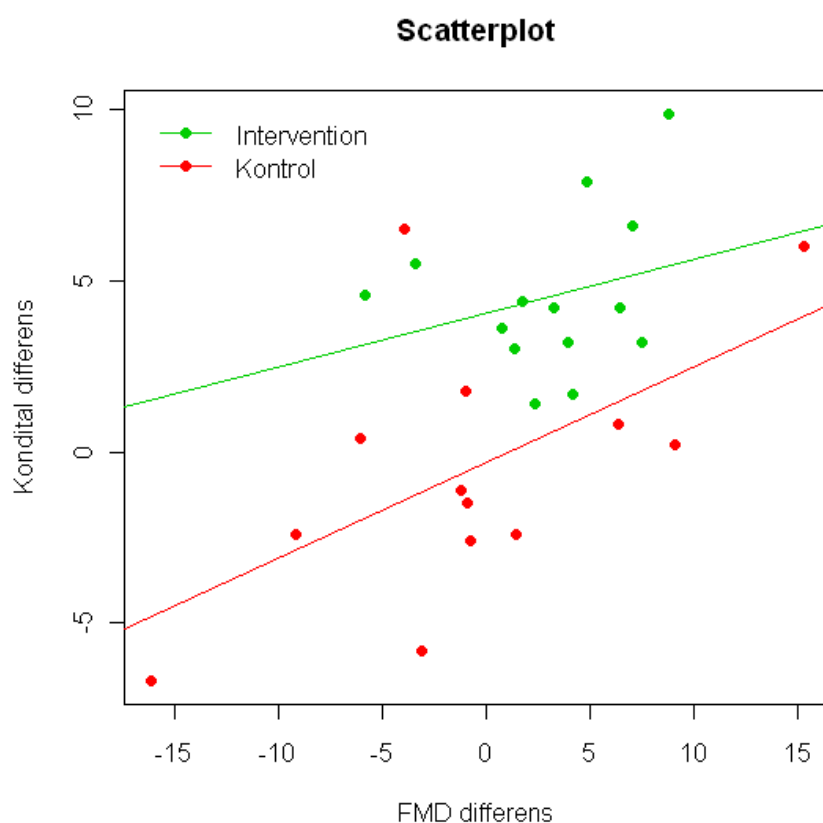
Der blev fundet en signifikant reduktion af lette angst symptomer for interventionsgruppen (62%) og en let stigning i angst symptomer i kontrolgruppen (Fig.10).

Fig. 11 Effekt af intervention på systolisk blodtryk.



Figuren illustrerer signifikant reduktion af systolisk BT (mmHg) for interventionsgruppen (11%) og en let stigning i systolisk BT (mmHg) for kontrolgruppen (Fig.11).

Fig. 12 Sammenhæng mellem ændring i VO₂max (ml/kg/min) og FMD



Med henblik på at teste sammenhængen mellem forbedring i FMD og forbedring i VO₂max (ml/kg/min), blev der udført en lineær regression på interventionsgruppen. Regression viste på dette

materiale(n=14), ingen signifikant ($p=0,34$) sammenhæng mellem forbedring i kondital og forbedring i FMD (Fig.12).

Ligeledes blev der ikke dette studie ikke påvist signifikant sammenhæng mellem forbedring af FMD og forbedring af systolisk blodtryk ($p=0,22$).

Testning af i hvilken retning baseline variabler kunne bruges som prædikator for bedring af $VO_2\max$ blev udført som lineær regression for interventionsgruppen. Den lineære regressioner på de enkelte variabler viste ingen signifikant sammenhæng mellem $VO_2\max$ og; alder, dage efter HTX, FMD, BMI, creatinin, ProBNP og HADS-angst som var de variable, der blev vurderet som potentielle prædiktorer.

Diskussion

Dette klinisk randomiserede studie af HTX patienter, initieret sent efter transplantation, demonstrerer, at patienter, som deltog i hård kredsløbsintervention, forbedrede deres iltoptagelse og endothelfunktion og reducerede deres angstsymptomer i forhold til studiets kontrolgruppe.

Iltoptagelsen

I styrkeberegningen blev der kalkuleret med en 4 ml/kg/min forbedring. Det ses på $VO_2\max$, at den aktive gruppe forbedrede sig med 4,4 ml/kg/min svarende til en signifikant forbedring på 16% ($p=0,04$). $VO_2\max$ forbedringen i dette studie er sammenlignelig med tidligere resultater. I et RCT studie af Kobashigawa et al. blev samme forbedring på 4,4 ml/kg/min beskrevet ved 6 måneders moderat kredsløbstræning (59). Da dette studie var udført på ny-transplanterede, er sammenligneligheden med vores studie begrænset. Det bør nævnes, at der ligeledes var en forbedring i kontrolgruppen på 1,9 ml/kg/min, hvilket kan forklares ved den generelle, fysiologiske bedring, der ses i de første 6 måneder efter HTX (1;60).

Et 12 års follow-up studie på træningsintervention hos HTX-patienter viste et årligt fald i $VO_2\max$ på 0,39 ml/kg/min, fra en mean $VO_2\max$ på 28 ml/kg/min. Tilsvarende har den aldersmatchede baggrundsbefolkning et årligt $VO_2\max$ fald på 0,37 ml/kg/min (61). Det er påvist på en aldersvarende baggrundsbefolkning, at en $VO_2\max$ på under 18 ml/kg/min, er forbundet med nedsat evne til opretholdelse af dagligdagsaktiviteter (62). I dette studie forbedrede interventionsgruppen sig fra $VO_2\max$ på 23,9 til 28,4 ml/kg/min. I betragtning af det årlige, forventede fald i $VO_2\max$ på

0,39 /ml/kg/min har denne forbedring således stor klinisk relevans, da forbedringen må formodes at lette dagligdags aktiviteter, såsom trappegang og længere gåture.

Maksimal arbejdsbelastning (watt-max) er i dette studie grænsesignifikant forbedret i interventionsgruppen ($p = 0.09$) sammenholdt med kontrolgruppen. Isoleret havde interventionsgruppen en signifikant forbedring ($p=0,01$) på 24 watt fra baseline. Arbejdsbelastning er fundet at korrelere med $VO_2\text{max}$ (63). Fokus i interventionsdesignet var rettet mod hård kredsløbstræning, da kredsløbsstudier har vist større signifikant effekt på iltoptagelsen end styrketræningsstudier (64). Beckers et al har påvist øget effekt på arbejdskapacitet på hjertesvigtspatienter med kombineret styrketræning og kredsløbstræning, sammenholdt med kredsløbstræning alene (65). Ved vurdering af effektstørrelserne på $VO_2\text{max}$ og watt-max bør det pointeres, at træningen har fokuseret på en $VO_2\text{max}$ forbedring. Kavanagh et al. og Braith et al. har i studier vist, at $VO_2\text{max}$ er en vigtig selvstændig prognostisk markør for hjertetransplanterede (63;66).

Korrelationsanalyser i dette studie kunne ikke påvise nogen kausal sammenhæng, der kunne bruges prognostisk til at detektere særlige grupper, der havde mere gavn af træningen. Alle HTX patienter, der opfylder inklusionskriterierne, bør på baggrund af dette tilbydes hård kredsløbstræning. Anaerobe værdier for arbejdsbelastning og iltoptagelse (Watt/VO_2) var grænsesignifikant forbedret i dette studie ($p = 0.06/0.08$). For interventionsgruppen gjaldt, at de forbedrede sig signifikant ($p < 0.05$) fra baseline til follow-up. Den anaerobe tærskel har klinisk relevans på trods af, at der kun blev fundet grænsesignifikans, da en forbedring i den anaerobe tærskel blandt andet har vist sig at medføre en forbedring af den oxidative kapacitet i den tværstribede skeletmuskulatur (24). Hos HTX patienter er der tidligere påvist atrofi af muskelmassen og nedsat oxidativ kapacitet, hvilket menes at kunne tilskrives en kombination af steroidbehandling og den præoperative inaktivitet (1).

Endothel funktionen

FMD var i dette studie signifikant forbedret fra 8.3% til 11.4% ($p=0.01$). Fra dyreforsøg er der fundet forbedring i endothelfunktion så tidligt som efter 7 dages træning (20). Studier på mennesker har ligeledes vist en bedring af endothelfunktionen efter træningsintervention (20). Det er vist, at effekten af træning er større hos patienter med endothel dysfunktion end hos raske kontroller, da det er svært at forbedre en i forvejen velfungerende endothelfunktion. Dette kan være en mulig forklaring på den højsignifikante effekt på endothelfunktionen på de 8 ugers hård kredsløbstræning i dette studie. Et 12 ugers træningsstudie (Borg 12-14) på ny-transplanterede viste et FMD-fald for

kontrolgruppen, hvorimod træningen kunne vedligeholde FMD på samme niveau som baseline værdien (3). Et nyt træningsstudie på HTX-patienter har vist en ikke-signifikant bedring i FMD på 1.3% efter 12 ugers moderat træning (27). Patel et al. har vist, at endothelfunktionen hos HTX-patienter korrelerer med anaerobe tærskelværdier. Det beskrives i studiet, at en FMD på under 10% er forbundet med, at den anaerobe tærskel indtræder tidligere under træning ($p=0.02$). Det må derfor betragtes som klinisk relevant at bedre FMD til 11.4% (67). Andreassen et.al. har vist, at 70% af træningseffekten hos HTX patienter potentielt kan forklares ved bedring af endothelfunktionen alene (68). Endothel dysfunktion er tidligere beskrevet som betydningsfuld i patofysiologien ved udvikling af hypertension. Endothelfunktionen er ligeledes påvist at være en uafhængig markør for udvikling af co-morbiditet hos patienter med hypertension. Sammenhængen imellem endothelfunktion og hypertension er imidlertid ikke helt klarlagt (20). I dette studie kunne der ikke påvises en signifikant sammenhæng mellem forbedring i FMD og reducere af systolisk blodtryk. En mulig årsag er det relativt lave antal forsøgspersoner, sammenholdt med spredningen på FMD målingerne.

Blodtryk

I dette studie var der et signifikant fald i interventionsgruppens systoliske BT på 15 (mmHg), mens ændringen i diastolisk BT ikke var signifikant. Mean BT var ved baseline ca. 140/85 (mmHg), hvilket kan betegnes som præ-hypertension (69). I dette studie havde ca. 90% behov for anti-hypertensiv behandling, hvilket svarer til fund i andre studier (70;71). Hypertension betegnes som en af de hyppigste co-morbiditeter til hjertetransplantation. Studier har påvist en post-HTX prævalens på 17% årligt, og i hele kohorten udvikler ca. 95% behandlingskrævende hypertension (2;72). Årsagen til hypertension betegnes som multifaktoriel, hvor specielt calcinurin inhibitor (CNI) behandlingen har stor betydning. Størstedelen af HTX patienter udvikler på baggrund af CNI nedsat nyrefunktion, der medfører stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet hvilket igen medfører hypertension (73). Brugen af CNI forklarer derfor behovet for antihypertensiva til en del af patientkohorten i dette studie. Dog ses der også hypertension ved brug af mindre nefrotoksiske immunosuppressiva, hvilket kunne tyde på flere årsager til hypertension hos HTX patienter. Et studie af Braith et al. forklarer en del af hypertensionsproblematikken med den før omtalte denervation af donorhertet, som bevirker manglende kardial respons på volumenmæssige ændringer i kredsløbet (74). Hypertension hos HTX patienter er ofte vanskelig at behandle, hvorfor brugen af flere antihypertensive medikamenter kan være indiceret hos en stor del af HTX patienterne (75). I et 6 års follow-up studie på 32 HTX patienter fandt man, at dårligt kontrolleret hypertension var signifikant

forbundet med nedsat $VO_2\text{max}$ (76). Kobashigawa et al. kunne ved 6 måneders kredsløbstræning på ny-transplanterede HTX-patienter påvise et systolisk blodtryksfald fra 126 mmHg til 121 mmHg (59). Dette svarer til fund i studier på raske personer. En meta-analyse hos raske personer har beskrevet en systolisk blodtryks reduktion med 3,84 mmHg, og diastolisk 2,58 mmHg ved kredsløbstræning. I samme meta-analyse blev beskrevet en forbedring af blodtrykket hos hypertensive patienter på 4,94 mmHg for systolisk blodtryk og 3,73 mmHg for diastolisk blodtryk (24). Det systoliske blodtryksfald på 15 mmHg, som blev fundet i dette studie i træningsgruppen må derfor betegnes som interessant, specielt taget den komplekse problemstilling om blodtryksregulering hos HTX patienter i betragtning. Det må derfor formodes, at netop den hårde kredsløbstræning har aktiveret nogle mekanismer i blodtryksreguleringen. Årsagen til, at hård kredsløbstræning signifikant har sænket det systoliske BT, er uklar men formentlig multifaktoriel. Mulige mekanismer er en ændringer i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, forbedret skeletmuskelmetabolisme samt forbedret endothelfunktion.

Angst og depression

Formålet med dette studie var bl.a. at undersøge, hvilken indflydelse hård kredsløbstræning havde på selvvalueret angst- og depressionssymptomer hos HTX patienter mere end 1 år efter HTX. Resultaterne støtter vores hypotese om, at den benyttede kredsløbsintervention har effekt på angstsymptomer, idet interventionsgruppen erfarede en statistisk signifikant ($P= 0.01$) reducering af angst. Derimod var der ingen forandring i depressionssymptomer i interventionsgruppen. Til sammenligning var der ingen ændring i hverken angst- eller depressionssymptomer i kontrolgruppen. Dog skal det nævnes, at interventionsgruppen ved baseline havde en signifikant højere angstscore end kontrolgruppen. Studiets HADS score var generelt lav, hvor kun baseline angst for interventionsgruppen var at betragte som klinisk relevant, vurderet som grænsende til mild generaliseret angst (51). Da der ikke forefindes nogen retningslinier for HADS med henblik på, hvornår en score kan betragtes som klinisk relevant, må resultatet i dette studie udfra kohortens generelle lave scoring anses som betydningsfuldt. At HADS resultatet for depressionssymptomer var meget lav for de ambulante patienter, svarer til fund i lignende studier (35). Andre studier har fundet en korrelation mellem angst- og depressionssymptomer og arbejdskapacitet, men dette kunne ikke påvises i nærværende studie (15).

Forskning omhandlende angst og HTX patienter er sparsom. De resultater, der findes, har været divergerende. Overordnet er der dog en tendens til, at den største forbedring indtræder i de første 6 måneder efter transplantationen (41). En undersøgelse af HTX patienter har vist, at det oftest er post traumatisk stress syndrom (PTSD), som HTX patienter diagnosticeres med postoperativt. Dette

forekommer med en 17% kumulativ risiko i de første 3 postoperative år (44). PTSD opstår som følge af en traumatisk begivenhed, eksempelvis transplantation, måneder til år efter selve begivenheden. PTSD er blandt andet kendetegnet ved oplevelse af manglende kontrol. Ubehandlet kan PTSD føre til udviklingen af kronisk generaliseret angst. Generaliseret angst er forbundet med øget morbiditet hos HTX-patienter (77). Standardbehandlingen af både angst og PTSD består i hovedregel af samtalerapi og kropslig bevidstgørelse, evt. suppleret med farmakoterapi. Målet hermed er at genskabe følelsen af oplevet kontrol over egen livssituation (78). Resultaterne i dette studie indikerer, at hård kredsløbstræning kan være en del af behandlingen for at genskabe oplevet kontrol hos HTX patienter. Der bør tages det forbehold ved HADS anvendt på HTX patienter, at spørgeskemaet ikke er valideret på denne patientgruppe.

Dette studie bidrager med ny viden, da hård kredsløbstræning og effekt på angst- og depressionssymptomer endnu ikke er undersøgt blandt hjertetransplanterede.

Studiets kvaliteter og begrænsninger.

Den videnskabelige metode, brugt i dette studie, betragtes generelt som den bedste måde til at vurdere effekten af en given intervention. Af praktiske grunde var det kun muligt at udføre studiet som et randomiseret *ublandet* forsøg, hvilket dog indenfor træningsforsøg må betragtes som den gyldne standard (54).

Det må ligeledes betragtes som en styrke ved studiet, at det blev forsøgt at blinde så mange elementer som muligt, herunder FMD-måling og blodprøveanalyser.

Studiet benyttede til måling af FMD og $VO_2\text{max}$ udstyr, der aktuelt betragtes som værende det mest målereliable og forbundet med minimal personbias. Træningsinterventionen var enkel og let udførlig og blev varetaget af samme person under hele forløbet. Det enkle træningsdesign øger anvendeligheden og overførbareheden til fremtidig rehabilitering af HTX-patienter.

Af begrænsninger ved studiet bør nævnes det relativt lille antal deltagere, den store variation i alder og HTX alder. Ligeledes kunne effekt målene potentielt være påvirkede af de forskellige sygdomsårsager til transplantation. HTX patienterne i dette studie havde en højere $VO_2\text{max}$ end gennemsnitlige HTX patienter vist i en meta-analyse (23,9 mod 19 ml/kg/min) (79).

Konklusion

Studiet har vist, at 8 ugers hård kredsløbstræning er tilstrækkeligt til at vise signifikant forbedring ($p=0,04$) af $VO_2\text{max}$ hos HTX patienter.

Den anaerobe tærskel blev grænsesignifikant forbedret for henholdsvis arbejdsbelastning og iltoptagelsen ($p=0,06/p=0,08$). For interventionsgruppen alene var der en signifikant forbedring af begge parametre fra baseline til follow-up ($p=0,05/p=0,01$). Ligeledes har dette studie vist, at netop den hårde kredsløbstræning er brugbar til at vise en signifikant forbedring ($p=0,01$) af endothelfunktionen hos HTX-patienter flere år efter hjertetransplantation (mean 6.9 år). Det er på baggrund af studiets fund vanskeligt at udtale sig om den præcise årsag til endothelforbedringen. Det kan konkluderes, at forbedringen af endothelfunktionen ikke kun er begrænset til de ved træningen anvendte muskelgrupper, idet FMD blev udført på arteria brachialis. Dette antyder en systemisk effekt af kredsløbstræningen.

Interventionsgruppen opnåede et signifikant fald i det systoliske blodtryk. Dette må betragtes som overraskende, især med reference til kompleksiteten i blodtryksregulering hos HTX patienter. Nærværende studie har ikke kunnet finde korrelationer mellem studietestvariabler. Dette bekræfter, som antydnet i litteraturen, at der er multikausale årsager til den nedsatte arbejdskapacitet hos HTX patienter.

Angstsymptomer blev ligeledes signifikant reduceret ($p=0,01$) ved hård kredsløbstræning hos HTX patienterne, hvilket må betragtes som ny viden. Årsagerne hertil er forsat uklar. En forklaring kunne dog findes i de tidligere træningsadviseringer om at begrænse fysisk aktivitet til BORG 14, hvor man i dette studie trænede på BORG >18.

Det vil derfor være anbefalelsesværdigt at tilbyde netop denne træningsform til stabile HTX patienter, da blandt andet oplevelsen af kontrol under hård kredsløbstræning potentielt kan minimere selv mild angst.

Dette studie viser, at det for HTX patienter, mere end 12 måneder efter transplantationen, er sikkert at træne hård kredsløbstræning. At det samtidig ikke var forbundet med ubehag eller gener, kunne tyde på, at forsøgsopsætningen, brugt i dette studie, egner sig godt til HTX patienter.

Samlet indikerer resultaterne at HTX patienter har stor effekt af hård kredsløbstræning på vigtige variabler som maksimal iltoptagelse, endothelfunktion, blodtryk og angst symptomer. Denne viden bør inddrages i den fremtidige rehabilitering af hjertetransplanterede.

Perspektivering

Som et af de første studier omhandlende hård kredsløbstræning hos HTX-patienter, er der påvist gavnlig effekt af træningen. Dette bør føre til ændring af de nuværende rehabiliterings- og træningsadviseringer til HTX patienter.

I fremtiden ville en differentiering af rehabiliteringen være aktuel. Således bør der eksistere et rehabiliteringsprogram til relativt ny-transplanterede HTX patienter (<1 år efter HTX), samt et rehabiliteringsprogram til patienter (>1 år efter HTX) der betragtes som stabile. I dette studie var udvalgt 55 HTX patienter til deltagelse. Vurderingen er dog, at en stor del af den samlede HTX kohorte vil kunne benytte hård kredsløbstræning som træningsform.

Dette studie ligger op til en omskrivning af det nuværende informationsmateriale, som anbefaler maksimal belastning til BORG 13-14.

Studiet har, som det første, påvist forbedringer i endothelfunktionen og på blodtrykket ved den hårde kredsløbstræning. Dermed er der potentielt mulighed for via træning at mindske graden af bivirkninger i form af endotheldysfunktion og hypertension. Ligeledes er der mulighed for en nedjustering af den omfattende medicin HTX-patienterne modtager.

Med henblik på at vurdere langtidseffekten af de 8 ugers intervention kunne det være interessant at lave follow-up undersøgelser på de inkluderede HTX patienter. Det må formodes at den hårde kredsløbstræning har en langtidsholdbar effekt på graden af co-morbiditet og mortalitet.

I et eventuelt follow-up studie kunne det være interessant at følge patienterne på flere parametre. Der er derfor i nærværende studie udført livskvalitetsundersøgelser (SF-36) og screening af personlighedstype. Ligeledes er der analyseret forskellige inflammatoriske markører samt udført stress-ekkokardiografi på alle deltagere før og efter interventionen. Af logistiske og tidsmæssige årsager indgik disse variabler ikke i denne afhandling.

Et multi-center studie med samme forsøgsopsætning som i nærværende studie ville kunne bidrage med øget signifikansstyrke, da man derved kunne opnå sufficient deltagerantal.

Det er håbet, at dette studie vil bidrage til en ændret attitude blandt sundhedspersonale og patientgrupper i forhold til brugen af hård kredsløbstræning.

Reference List

- (1) Marconi C, Marzorati M. Exercise after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol* 2003 Oct;90(3-4):250-9.
- (2) Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. *J Heart Lung Transplant* 2008 Sep;27(9):943-56.
- (3) Braith RW, Schofield RS, Hill JA, Casey DP, Pierce GL. Exercise training attenuates progressive decline in brachial artery reactivity in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008 Jan;27(1):52-9.
- (4) Mortensen SA, Boesgaard S, Arendrup HC, Andersen LW, Aldershvile J. [Heart transplantation]. *Ugeskr Laeger* 2000 Oct 30;162(44):5895-900.
- (5) Boesgaard S. Thoraxtransplantation - Rigshospitalet 1990-2002. De første 500 hjerte-, lunge- og hjerte-lunge-transplantationer. 165/49, 4736-4740. 2003. *Ugeskrift for læger*.
- (6) Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Kober L. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003 May;24(9):863-70.
- (7) Mortensen SP, Gonzalez-Alonso J, Damsgaard R, Saltin B, Hellsten Y. Inhibition of nitric oxide and prostaglandins, but not endothelial-derived hyperpolarizing factors, reduces blood flow and aerobic energy turnover in the exercising human leg. *J Physiol* 2007 Jun 1;581(Pt 2):853-61.
- (8) Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplantation patients: a comprehensive review. *Eura Medicophys* 2005 Mar;41(1):67-74.
- (9) Braith RW, Edwards DG. Exercise following heart transplantation. *Sports Med* 2000 Sep;30(3):171-92.

- (10) Alexopoulos D, Yusuf S, Johnston JA, Bostock J, Sleight P, Yacoub MH. The 24-hour heart rate behavior in long-term survivors of cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988 Apr 15;61(11):880-4.
- (11) Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004 Dec 21;110(25):3858-65.
- (12) Gustafsson F MSBSTD. Protokoll - Hjertetransplantation på Rigshospitalet. 2009.
- (13) Borg GA. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev* 1974;2:131-53.
- (14) Borg G, Ljunggren G, Ceci R. The increase of perceived exertion, aches and pain in the legs, heart rate and blood lactate during exercise on a bicycle ergometer. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1985;54(4):343-9.
- (15) Karapolat H, Eyigor S, Durmaz B, Yagdi T, Nalbantgil S, Karakula S. The relationship between depressive symptoms and anxiety and quality of life and functional capacity in heart transplant patients. *Clin Res Cardiol* 2007 Sep;96(9):593-9.
- (16) Bangsbo J, Juel C, Hellsten Y, Saltin B. Dissociation between lactate and proton exchange in muscle during intense exercise in man. *J Physiol* 1997 Oct 15;504 (Pt 2):489-99.
- (17) Kjær M, Beyer N, Secher NH. Exercise and organ transplantation. *Scand J Med Sci Sports* 1999 Feb;9(1):1-14.
- (18) Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2004 Oct;32(4):129-34.
- (19) Hepple RT. Skeletal muscle: microcirculatory adaptation to metabolic demand. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Jan;32(1):117-23.
- (20) Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003;33(14):1013-35.
- (21) Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004 Mar 23;109(11):1371-8.
- (22) Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003 Jul 1;107(25):3152-8.
- (23) Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007 Jun 19;115(24):3086-94.
- (24) Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002 Apr 2;136(7):493-503.
- (25) Pokan R, von Duvillard SP, Ludwig J, Rohrer A, Hofmann P, Wonisch M, et al. Effect of high-volume and -intensity endurance training in heart transplant recipients. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Dec;36(12):2011-6.
- (26) Carter R, Al-Rawas OA, Stevenson A, McDonagh T, Stevenson RD. Exercise responses following heart transplantation: 5 year follow-up. *Scott Med J* 2006 Aug;51(3):6-14.
- (27) Haykowsky M, Taylor D, Kim D, Tymchak W. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 Apr;9(4):734-9.
- (28) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 Nov 27;288(5789):373-6.
- (29) Michel T, Li GK, Busconi L. Phosphorylation and subcellular translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Jul 1;90(13):6252-6.
- (30) Haram PM, Adams V, Kemi OJ, Brubakk AO, Hambrecht R, Ellingsen O, et al. Time-course of endothelial adaptation following acute and regular exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 Aug;13(4):585-91.
- (31) Major-Pedersen A, Ihlemann N, Hermann TS, Christiansen B, Kveiborg B, Dominguez H, et al. Effects of acute and chronic attenuation of postprandial hyperglycemia on postglucose-load endothelial function in insulin resistant individuals: is stimulation of first phase insulin secretion beneficial for the endothelial function? *Horm Metab Res* 2008 Sep;40(9):607-13.

- (32) Heitzer T, Baldus S, von KY, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Jun;25(6):1174-9.
- (33) Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001 Dec 18;104(25):3091-6.
- (34) Patel AR, Kuvin JT, Sliney KA, Rand WM, Pandian NG, Karas RH. Peripheral vascular endothelial function correlates with exercise capacity in women. *Clin Cardiol* 2005 Sep;28(9):433-6.
- (35) Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Left ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac transplantation. *Circulation* 1985 May;71(5):866-72.
- (36) Berkenboom G, Crasset V, Giot C, Unger P, Vachieri JL, LeClerc JL. Endothelial function of internal mammary artery in patients with coronary artery disease and in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 1998 Mar;135(3):488-94.
- (37) Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, Wiesinger GF, Rodler S, Quittan M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2002 Apr;16(2):137-43.
- (38) Pierce GL, Schofield RS, Casey DP, Hamlin SA, Hill JA, Braith RW. Effects of exercise training on forearm and calf vasodilation and proinflammatory markers in recent heart transplant recipients: a pilot study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 Feb;15(1):10-8.
- (39) Januzzi JL, Jr., Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2000 Jul 10;160(13):1913-21.
- (40) Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999 Apr 27;99(16):2192-217.
- (41) Triffaux JM, Wauthy J, Bertrand J, Limet R, Albert A, Anseau M. Psychological evolution and assessment in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Eur Psychiatry* 2001 Apr;16(3):180-5.
- (42) Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J* 2002 Dec;23(23):1867-76.
- (43) Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, Garcia AN, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005 Jun 13;165(11):1274-9.
- (44) Dew MA, Myaskovsky L, Switzer GE, DiMartini AF, Schulberg HC, Kormos RL. Profiles and predictors of the course of psychological distress across four years after heart transplantation. *Psychol Med* 2005 Aug;35(8):1215-27.
- (45) Zipfel S, Schneider A, Wild B, Lowe B, Junger J, Haass M, et al. Effect of depressive symptoms on survival after heart transplantation. *Psychosom Med* 2002 Sep;64(5):740-7.
- (46) Perez San Gregorio MA, Martin RA, Perez BJ. Psychological differences of patients and relatives according to post-transplantation anxiety. *Span J Psychol* 2008 May;11(1):250-8.
- (47) Hodgues WF, Spielberger CD. An indicant of trait or state anxiety? *J Consult Clin Psychol* 1969 Aug;33(4):430-4.
- (48) Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998;31(3):160-8.
- (49) Pedersen SS, Holkamp PG, Caliskan K, van Domburg RT, Erdman RA, Balk AH. Type D personality is associated with impaired health-related quality of life 7 years following heart transplantation. *J Psychosom Res* 2006 Dec;61(6):791-5.
- (50) Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997 Jan;42(1):17-41.
- (51) Midtgaard J, Rorth M, Stelter R, Tveternas A, Andersen C, Quist M, et al. The impact of a multidimensional exercise program on self-reported anxiety and depression in cancer patients undergoing chemotherapy: a phase II study. *Palliat Support Care* 2005 Sep;3(3):197-208.
- (52) Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:29.
- (53) Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Aug;35(8):1381-95.

- (54) Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001 Apr 17;134(8):663-94.
- (55) Wulff HR, Gøtzsche PC. *Rationel klinik*. 5 ed. Munksgaard, Denmark; 2006.
- (56) Stanford university. Stanford Human Performance Laboratory. 2009.
- (57) WHO, Obesity. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. 2009.
- (58) Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003 Dec;254(6):555-63.
- (59) Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999 Jan 28;340(4):272-7.
- (60) Mercier J, Ville N, Wintrebert P, Caillaud C, Varray A, Albat B, et al. Influence of post-surgery time after cardiac transplantation on exercise responses. *Med Sci Sports Exerc* 1996 Feb;28(2):171-5.
- (61) Kavanagh T, Mertens DJ, Shephard RJ, Beyene J, Kennedy J, Campbell R, et al. Long-term cardiorespiratory results of exercise training following cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2003 Jan 15;91(2):190-4.
- (62) Paterson DH, Cunningham DA, Koval JJ, St Croix CM. Aerobic fitness in a population of independently living men and women aged 55-86 years. *Med Sci Sports Exerc* 1999 Dec;31(12):1813-20.
- (63) Braith RW, Limacher MC, Leggett SH, Pollock ML. Skeletal muscle strength in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1993 Nov;12(6 Pt 1):1018-23.
- (64) Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jun 19;49(24):2329-36.
- (65) Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, Wuyts FL, Vrints CJ, Conraads VM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2008 Aug;29(15):1858-66.
- (66) Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002 Aug 6;106(6):666-71.
- (67) Patel AR, Kuvin JT, Denofrio D, Kinan D, Sliney KA, Eranki KP, et al. Peripheral vascular endothelial function correlates with exercise capacity in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 2003 Apr 1;91(7):897-9.
- (68) Andreassen AK, Kvernebo K, Jorgensen B, Simonsen S, Kjekshus J, Gullestad L. Exercise capacity in heart transplant recipients: relation to impaired endothelium-dependent vasodilation of the peripheral microcirculation. *Am Heart J* 1998 Aug;136(2):320-8.
- (69) Mansia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007;16(3):135-232.
- (70) Deuse T, Haddad F, Pham M, Hunt S, Valentine H, Bates MJ, et al. Twenty-year survivors of heart transplantation at Stanford University. *Am J Transplant* 2008 Sep;8(9):1769-74.
- (71) Ozduran V, Yamani MH, Chuang HH, Sipahi I, Cook DJ, Sendrey D, et al. Survival beyond 10 years following heart transplantation: The Cleveland Clinic Foundation experience. *Transplant Proc* 2005 Dec;37(10):4509-12.
- (72) Sanchez-Lazaro IJ, Martinez-Dolz L, Almenar-Bonet L, Moro-Lopez JA, Aguero J, Ortiz-Martinez V, et al. Predictor factors for the development of arterial hypertension following heart transplantation. *Clin Transplant* 2008 Nov;22(6):760-4.
- (73) Braith RW, Mills RM, Jr., Wilcox CS, Convertino VA, Davis GL, Limacher MC, et al. Fluid homeostasis after heart transplantation: the role of cardiac denervation. *J Heart Lung Transplant* 1996 Sep;15(9):872-80.
- (74) Eisen HJ. Hypertension in heart transplant recipients: more than just cyclosporine. *J Am Coll Cardiol* 2003 Feb 5;41(3):433-4.
- (75) Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004 May;23(5 Suppl):S187-S193.
- (76) Quigg R, Salyer J, Mohanty PK, Simpson P. Impaired exercise capacity late after cardiac transplantation: influence of chronotropic incompetence, hypertension, and calcium channel blockers. *Am Heart J* 1998 Sep;136(3):465-73.

- (77) Dew MA, Kormos RL, Roth LH, Murali S, DiMartini A, Griffith BP. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999 Jun;18(6):549-62.
- (78) Foa EB. Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 5:43-8.
- (79) Ferretti G, Marconi C, Achilli G, Caspani E, Fiocchi R, Mamprin F, et al. The heart rate response to exercise and circulating catecholamines in heart transplant recipients. *Pflugers Arch* 2002 Jan;443(3):370-6.