

Dansk protokolresumé

Forsøgets titel: Ændringer i hjertets slagvolumen hos raske under muskelarbejde

Engelsk titel: The stroke volume response to exercise in healthy volunteers: a test-retest pilot study

Protokol version: 1.2

Projektansvarlig:

Ronan M. G. Berg, MD, DMSc^{1,2,3}

Øvrige forskere:

Rie Skovly Thomsen^{1,2}

Iben Elmerdahl Rasmussen^{1,2}

¹Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark

²Centre for Physical Activity Research, Rigshospitalet, Capital Region of Copenhagen, Denmark.

³Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Rigshospitalet, Capital

Sponsor og sted for forsøgets udførelse

Center for Aktiv Sundhed

Rigshospitalet, afsnit 7641

Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Telephone: (+45) 3545 7641

Forsøgets formål

Projektets formål er at undersøge den biologiske variation i slagvolumen-responset på akut muskelarbejde hos raske individer.

Baggrund

Ændringer i hjertets minutvolumen som følge af øget hjerterefrekvens og slagvolumen udgør en grundlæggende del af den kardiorespiratoriske respons på akut træning og sikrer tilstrækkelig ilttilførsel til arbejdende væv (1). Stigningen i slagvolumen repræsenterer en vigtig begrænsende faktor for den maksimale iltoptagelse (VO_2max), dvs. den maksimale aerobe kapacitet, og en forbedring af slagvolumenresponsen på akut træning er desuden den primære tilpasning til aerob træning (2). Thorakal elektrisk bioimpedans er en velkendt metode, der muliggør kontinuerlig måling af slagvolumen under arbejde via elektroder placeret på brystkassen for at måle impedansændringer forbundet med ventrikelfyldning og -tømning. Apparaturet og metodens tekniske præcision er velkendt (3,4), men den biologiske variation i slagvolumen-responset hos raske voksne er ukendt. Således er denne tidligere kun undersøgt hos raske børn og børn med medfødt hjertesygdom under cykling (5,6), samt på patienter med kronisk hjertesvigt under en seks-minutters gangtest (7). Hvis denne metode skal anvendes til vurdering af både akutte ændringer i slagvolumen og langsigtede tilpasninger over en længere træningsperiode hos raske voksne—særligt til evaluering af træningens effekt på stigningen i slagvolumen fra hvile til træning—er det afgørende at fastslå den dag-til-dag biologiske variation af responset.

Metode og rekruttering

Deltagere vil blive rekrutteret gennem annoncer på opslagstavler på Rigshospitalet og Københavns Universitet samt gennem annoncer i aviser, magasiner og sociale medier. En specifik social mediekonto er oprettet for at formidle viden og potentielt rekruttere deltagere på tværs af forskellige platforme. Kommentarer og tagging vil være deaktiveret på vores opslag, og interesserede deltagere vil udelukkende kunne kontakte vores forskergruppe via krypteret Region H-mail. En e-mailadresse og et telefonnummer vil blive oplyst, så interesserede deltagere kan tage kontakt til forskergruppen. For at sikre egnethed vil vi kontakte potentielle deltagere telefonisk for at bekræfte, at de opfylder den nødvendige aldersgruppe og er interesserede i studiet. Der vil ikke finde nogen dataindsamling sted på dette tidspunkt. Derudover vil en e-mailadresse blive indhentet for at sende skriftlig information om projektet, og en af studiets koordinators vil arrangere et møde, hvor deltageren informeres detaljeret om studiet. Hvis deltageren fortsat er interesseret efter at have læst den skriftlige information og en minimum 24-timers betænkningstid, vil vedkommende deltage i mødet. Hvis vedkommende ikke længere er interesseret, opfordres de til at aflyse mødet telefonisk eller via e-mail. Mødet vil finde sted i et uforstyrret lokale på Trygfondens Center for Aktiv Sundhed, hvor deltagerne kan medbringe en bisidder, hvis ønsket. Ved afslutningen af samtalen vil deltagerne blive spurgt, om de er klar til at træffe en beslutning om deltagelse. De vil have op til tre dage til at afgive mundtligt og skriftligt samtykke efter informationsmødet. Først efter underskrivelse af

samtykkeerklæringen, og hvis de vurderes som egnede, vil deltagerne blive booket til studiedagen.

Overordnet design

12 raske individer (6 mænd, 6 kvinder). Studien består af to studiedage. Der skal være mindst 48 timer og maksimalt 10 dage mellem undersøgelsesdagene.

Før deltagelse i studiet: Informeret skriftligt og mundtligt samtykke.

Undersøgelsesdage: De to undersøgelsesdage er identiske og omfatter målinger af slagvolumen, hjerterefrekvens og non-invasivt blodtryk under oprejst hvile, i liggende position og under en maksimal arbejdstest (CPET).

Efter afgivelse af mundtligt og skriftligt informeret samtykke vil slagvolumen, hjerterefrekvens og arterielt blodtryk blive målt i hvile i siddende position. Dette vil blive efterfulgt af en maksimal arbejdstest (CPET), hvor slagvolumen og hjerterefrekvens kontinuerligt måles. Forskergruppen vil ikke få adgang til deltagerens elektroniske patientjournal.

Inklusionskriterier

- Mænd og kvinder
- $\geq 18 - 70$ år

Eksklusionskriterier

- Kendt kronisk lungesygdom
- Kendt iskæmisk hjertesygdom
- Hjertesvigt
- Iskæmisk karsygdom
- Symptomer på sygdom indenfor to uger før forsøget
- Graviditet
- Kendt med malign sygdom
- Arytmi
- Nyre- eller leverdysfunktion

Primære endepunkt

Co-primære

- Mindste reelle forskel (SRD) mellem dage for slagvolumen under oprejst hvile
- Variationskoefficient (CV) mellem dage for slagvolumen under oprejst hvile

Sekundære

- SRD mellem dage for slagvolumen under liggende hvile
- CV mellem dage for slagvolumen under liggende hvile
- SRD mellem dage for slagvolumen ved 60 % af maksimal arbejdsbelastning (W_{max}) under CPET
- CV mellem dage for slagvolumen ved 60 % af W_{max} under CPET

Eksplorative

- SRD mellem dage for slagvolumen ved 40 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for slagvolumen ved 40 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for slagvolumen ved 80 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for slagvolumen ved 80 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for slagvolumen ved W_{max} under CPET
- CV mellem dage for slagvolumen ved W_{max} under CPET
- Intraklasse korrelationskoefficient (ICC) mellem dage for slagvolumen under oprejst hvile
- ICC mellem dage for slagvolumen under liggende hvile
- ICC mellem dage for slagvolumen ved 60 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for slagvolumen ved 40 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for slagvolumen ved 80 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for slagvolumen ved W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for minutvolumen (målt som produktet af slagvolumen og hjertefrekvens) under oprejst hvile
- CV mellem dage for minutvolumen under oprejst hvile
- ICC mellem dage for minutvolumen under oprejst hvile
- SRD mellem dage for minutvolumen under liggende hvile
- CV mellem dage for minutvolumen under liggende hvile
- ICC mellem dage for minutvolumen under liggende hvile
- SRD mellem dage for minutvolumen ved 60 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for minutvolumen ved 60 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for minutvolumen ved 60 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for minutvolumen ved 40 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for minutvolumen ved 40 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for minutvolumen ved 40 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for minutvolumen ved 80 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for minutvolumen ved 80 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for minutvolumen ved 80 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for minutvolumen ved W_{max} under CPET
- CV mellem dage for minutvolumen ved W_{max} under CPET

- ICC mellem dage for minutvolumen ved W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for hjerterefrekvens (målt med CPET-udstyr) under oprejst hvile
- CV mellem dage for hjerterefrekvens under oprejst hvile
- ICC mellem dage for hjerterefrekvens under oprejst hvile
- SRD mellem dage for hjerterefrekvens under liggende hvile
- CV mellem dage for hjerterefrekvens under liggende hvile
- ICC mellem dage for hjerterefrekvens under liggende hvile
- SRD mellem dage for hjerterefrekvens ved 60 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for hjerterefrekvens ved 60 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for hjerterefrekvens ved 60 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for hjerterefrekvens ved 40 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for hjerterefrekvens ved 40 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for hjerterefrekvens ved 40 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for hjerterefrekvens ved 80 % af W_{max} under CPET
- CV mellem dage for hjerterefrekvens ved 80 % af W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for hjerterefrekvens ved 80 % af W_{max} under CPET
- SRD mellem dage for hjerterefrekvens ved W_{max} under CPET
- CV mellem dage for hjerterefrekvens ved W_{max} under CPET
- ICC mellem dage for hjerterefrekvens ved W_{max} under CPET
- Ændringer fra oprejst til liggende i slagvolumen, hjerterefrekvens, minutvolumen og arterielt blodtryk i hvile
- Ændringer i slagvolumen, hjerterefrekvens, minutvolumen og arterielt blodtryk fra oprejst hvile til træning ved 40 %, 60 %, 80 % og 100 % af W_{max}

Eksperimentelle procedurer

Maksimal aerob kapacitet

Deltagerne vil gennemgå en maksimal arbejdstest på et cykelergometer for evaluering af kardiovaskulær funktion og bestemmelse af maksimal iltoptagelse (VO_{2peak}). Testen indledes med en opvarmning på 5 minutter ved en intensitet afhængig af deltagerens konditionsniveau, efterfulgt af gradvise stigninger på 5-20 watt pr. minut indtil udmattelse. Testen slutter når deltageren ikke kan mere, eller hvis kadencen er under 60 omdrejninger pr. minut (RPM) eller andre medicinske omstændigheder. Det højeste 30-sekunders gennemsnitlige VO_2 betragtes som VO_{2peak} , og respirationsudvekslingsforholdet (RER) noteres på dette tidspunkt. Den højeste opnåede puls bestemmes som maksimal puls. Ventilation og udløbne gasser måles under hele testen med et indirekte kalorimetrisystem, og puls måles samtidig. Saturation måles gennem hele testen og rapporteres som ændring fra begyndelse til afslutning af test. Borg skala (RPE) måles umiddelbart efter afslutning af test ved hjælp af en 6-20 Borg-skala. Deltageren vil verbalt blive opfordret til at yde maksimalt.

Samme test vil blive udført på dag 2 med samme belastning i opvarmning og stigning som på dag 1.

Thorakal elektrisk bioimpedans

Slagvolumen måles kontinuerligt ved hjælp af kommercielt tilgængelig teknologi (PhysioFlow®, Manatec, Type PF05L1, Paris, Frankrig). I overensstemmelse med producentens instruktioner påføres seks elektroder (Skintact FS-50) efter skånsom hudforberedelse: to på halsen, to ved den nederste del af brystbenet og én på hver side af brystkassen. Bioimpedansmetoden beregner slagvolumen ved at analysere ændringer i transthorakal impedans under hjertets systole. Hjertefrekvens bestemmes ud fra R-R-intervallets varighed via den første afledte af elektrokardiogrammet. Signalets kvalitet vurderes via en farvegraf, og detektion af artefakt udføres automatisk af PhysioFlow®-enheden. Efter en initial kalibreringsperiode på 20 sekunder registreres kontinuerlige målinger, hvor slagvolumen beregnes som gennemsnittet af artefaktfrie 10-sekunders intervaller. PhysioFlow®-softwaren kræver input af deltageroplysninger, herunder køn, alder, højde, vægt samt systolisk og diastolisk blodtryk.

Statistiske overvejelser:

Alle statistiske analyser vil blive udført ved hjælp af R-statistiksoftware. En tosidet p-værdi $<0,05$ vil blive betragtet som statistisk signifikant. Data vil blive præsenteret som middelværdi (standardafvigelse (SD)) eller middelværdi [95 % konfidensinterval, nedre grænse (LL), øvre grænse (UL)]. Within-day forskelle i slagvolumen vil blive testet ved hjælp af parrede t-tests. P-værdien vil blive Bonferroni-korrigeret.

Reliabiliteten estimerer mængden af tilfældig fejl, der skabes af variation i den målte variabel. Absolut reliabilitet vil blive præsenteret med Bland-Altman-diagrammer og aftalemargener (LOA) samt SRD, som estimerer forskellen, der vil være mellem to målinger i 95 % af tilfældene. Dette vil blive bestemt ved en en-vejs variansanalyse (ANOVA) for at vurdere standardafvigelsen inden for deltagere (SDw), og SRD vil derefter blive estimeret med følgende formel:

$$SRD = (T - \text{quantile with appropriate degrees of freedom}) \cdot \sqrt{2 \cdot SDw^2}$$

Klik eller tryk her for at skrive tekst.

Desuden vil CV fungere som et estimat for relativ reliabilitet. CV estimerer i procent, hvor meget af variansen der er forårsaget af målefejl:

$$CV = \frac{SDw}{Mean} \cdot 100$$

Baseret på fordelingen af estimerterne for gennemsnit og residual varians fra en lineær blandet model, vil fordelingen af CV blive simuleret for at opnå 95 % konfidensintervaller for CV.

Overvejelser om sample size

Da effektstørrelsen er ukendt for den metode, der anvendes til at måle slagvolumen, er prøvestørrelsen sat til 12, som anbefalet til pilotstudier, da dette giver optimal information om gennemførlighed og præcision i gennemsnittet og variansen til brug i designet af de efterfølgende studier (8).

Bivirkninger, risici og ulemper i relation til projektets metoder:

Risikoen for ubehag eller svimmelhed under arbejdstesten er minimal.

Økonomi

De omkostninger, der er forbundet med studiet, dækkes af Trygfondens Center for Aktiv Sundhed på Rigshospitalet. Det er PI Ronan Berg, der har taget initiativet til at gennemføre dette studie. PI's løn betales af afdeling for klinisk fysiologi og nuklearmedicin, Rigshospitalet (50%) og Trygfondens Center for Aktiv Sundhed på Rigshospitalet (50%). Ingen af de involverede forskere eller tredjeparter har nogen private eller finansielle interesser i studiet.

Transportgodtgørelse

Deltagerne vil blive tilbudt transportgodtgørelse op til et maksimum af 1000 DKK.

Offentliggørelse og forsøgsresultater

Alle resultater såvel positive, negative og inklusive, vil blive forsøgt offentliggjort i internationale fagfællebedømte tidsskrifter.

Etik og lovgivning

Dette studie er i overensstemmelse med Helsinki Deklarationen, den danske lov om beskyttelse af personlige data, og den danske sundhedslov, og studiet vil blive godkendt af den regionale videnskabsetiske komité. Projektet vil blive anmeldt til Region Hovedstadens Datatilsyn. Der skal ikke tilgås elektroniske journaldata. Der gives mundtlig information med gennemgang af forsøget i et aflukket, uforstyrret rum. Forsøget startes først når forsøgspersonen har afgivet informeret mundtligt og skriftligt samtykke, og det vil blive understreget at deltagelse er frivillig og at samtykket til hver en tid kan trækkes tilbage. ('Databeskyttelsesforordningen') and the Danish Data Protection Law ('Databeskyttelsesloven'). Fortrolighed for deltagerne vil blive opretholdt ved at tildele deltagerne et studienummer, holde identifikatorer adskilt fra dataene og opbevare data i en låst fil og en sikker computer-database. Videnskabelige rapporter, der genereres fra studiet, vil ikke indeholde informationer, der kan identificere deltagerne.

Videnskabsetisk redegørelse

Alle deltagere modtager en grundig helbredsundersøgelse før og efter forsøget samt en efterfølgende mulighed for en individuel samtale. Her vil deltagerne have mulighed for at få gennemgået deres individuelle testresultater (lungefunktion, krops sammensætning og arbejdstest) med en af projektgruppens læger.

Tidsplan

Så snart protokollen er godkendt, vil studiet blive igangsat. Det estimeres, at studieperioden vil vare cirka 12 måneder fra den 1. april 2025 til den 31. marts 2026. Dataanalyse og efterfølgende videnskabelig skrivning til publikation vil blive udført umiddelbart derefter.

Ny viden og perspektiv

Dette studie vurderer en fysiologisk respons, dvs. slagvolumenresponsen på træning, ved en ikke-invasiv metode, som er vigtig for at undersøge mekanismerne bag kardiopulmonal fitness i fremtidige studier. Ved at den biologiske variation i responset vil vi være i stand til at kvalificere størrelsen af de forventede fysiologisk relevante ændringer, for eksempel efter en træningsintervention i fremtidige studier. Resultaterne er dermed relevante for forståelsen af grundlæggende træningsfysiologi og for designet af fremtidige studier med interventioner, der har til formål at påvirke kardiopulmonal fitness.

Referencer

1. Lundby C, Montero D, Joyner M. Biology of VO₂max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiol.* 2017 Jun 1;220(2):218–28.
2. Rosell S, Saltin B. Energy need, delivery, and utilization in muscular exercise. In: Bourne GH, editor. *Physiology and Biochemistry*. 2nd ed. New York and London: Academic Press; 1973. p. 185–221.
3. Oliveira CC, Carrasosa CR, Borghi-Silva A, Berton DC, Queiroga FJ, Ferreira EM, et al. Influence of respiratory pressure support on hemodynamics and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109(4):681–9.
4. Kemps HM, Thijssen EJ, Schep G, Sleutjes BT, De Vries WR, Hoogeveen AR, et al. Evaluation of two methods for continuous cardiac output assessment during exercise in chronic heart failure patients. *J Appl Physiol.* 2008;105(6):1822–9.
5. Welsman J, Bywater K, Farr C, Welford D, Armstrong N. Reliability of peak VO₂ and maximal cardiac output assessed using thoracic bioimpedance in children. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94(3):228–34.
6. Legendre A, Bonnet D, Bosquet L. Reliability of peak exercise stroke volume assessment by impedance cardiography in patients with residual right outflow tract lesions after congenital heart disease repair. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(1):45–50.
7. Liu F, Tsang RCC, Jones AYM, Zhou M, Xue K, Chen M, et al. Cardiodynamic variables measured by impedance cardiography during a 6-minute walk test are reliable predictors of peak oxygen consumption in young healthy adults. *PLoS One.* 2021;16(5):e0252219.

8. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. Pharm Stat [Internet]. 2005;4(4):287–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pst.185>