

Tittel: **EFFEKT AV EN USPESIFIKK β -ADRENERG BLOKADE PÅ DET FORHØYEDE STOFFSKIFTET ETTER FYSISK AKTIVITET**

Forfatter(e): **Elisabet Børsheim.**

Prosjektansvarlig: **Ole M. Sejersted.**

Prosjektmedarbeidere: **Roald Bahr, Per Hansson.**

Utgiver (seksjon): **Arbeidsfysiologisk seksjon**

Dato: **27.01.92.**

Antall sider: **83**

ISSN: **0801-7794**

Serie:

HD 1026/92 FOU

Sammendrag:

Hard fysisk aktivitet fører til et langvarig forhøyet stoffskifte i tiden etter at aktiviteten er avsluttet. Det kan måles som en økning i O_2 -opptak, og det kalles EPOC ("excess postexercise oxygen consumption"). Mekanismene bak EPOC er ikke fullstendig klarlagt. Det er foreslått at katekolaminer har betydning for reguleringen. Formålet med dette studiet var å undersøke effekten av en uspesifikk β -adrenerg blokada på det forhøyeede stoffskiftet etter fysisk aktivitet.

Seks forsøkspersoner deltok hver i ett kontrollforsøk og to arbeidsforsøk. Kontrollforsøket var et hvileforsøk. I arbeidsforsøkene syklet forsøkspersonene på et sykkelergometer i 60 min på en arbeidsbelastning tilsvarende $78 \pm 3\%$ (gjennomsnitt \pm SD) av maksimalt O_2 -opptak, før de hvilte. I det ene arbeidsforsøket ble det β -adrenerge systemet blokkert etter arbeidet ved injeksjon av en uspesifikk blokker, propranolol. Det andre arbeidsforsøket var uten β -blokada.

O_2 -opptaket var forhøyet i forhold til kontrollforsøket i hele måleperioden etter arbeid (6.5 timer), da β -blokker ikke ble gitt. Da propranolol ble gitt, var O_2 -opptaket høyere enn i kontrollforsøket bare i de første 2 timene etter arbeid. β -blokada reduserte total EPOC med om lag 35% fra en verdi på 14.5 ± 1.9 l til 9.5 ± 2.5 l over 6.5 timer. Det var særlig den langvarige EPOC-komponenten som ble berørt.

Undersøkelsen viser at en uspesifikk β -adrenerg blokada reduserer økningen i stoffskiftet etter fysisk aktivitet.

Stikkord: **EPOC, katekolaminer, β -blokada, propranolol, metabolisme, fettomsetning.**

Key words: **EPOC, catecholamines, β -blockade, propranolol, metabolism, fat metabolism.**

**EFFEKT AV EN USPESIFIKK β -ADRENERG BLOKADE PÅ DET
FORHØYEDE STOFFSKIFTET ETTER FYSISK AKTIVITET**

ELISABET BØRSHEIM

Hovedfagsoppgave

Avdeling for generell fysiologi
Biologisk institutt
Universitetet i Oslo

Arbeidet er utført ved
Arbeidsfysiologisk seksjon
Statens Arbeidsmiljøinstitutt
(STAMI)

Forord

"Å vinne visdom - hvor mye bedre er
det ikke enn gull! Og å vinne forstand
er mer verdt enn sølv."

(Salomo)

Som hovedfagsstudent har jeg vært knyttet til Biologisk institutt ved Universitetet i Oslo. Jeg takker min interne veileder prof. Per Enger.

Hovedfagsoppgaven er gjennomført ved Arbeidsfysiologisk seksjon ved Statens Arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Jeg vil takke min faglige veileder prof. Ole M. Sejersted for alt jeg har fått lære. En særlig varm takk går til Dr.med. Roald Bahr som jeg har gjennomført undersøkelsene sammen med, og som også har fungert som veileder for meg. Takk også til Dr.med. Per Hansson ved "Sentralsjukhuset" i Kristianstad for inspirasjon og samarbeid.

Dr.med. Margaretha Jägerstadt og Dr.med. Lars Göran Nilsson ved Universitetet i Lund har utført nitrogen- og katekolaminanalysene. Cand.agric. Hans Magnus Gjøen har hjulpet til med statistiske analyser. Hjertelig takk til disse. Takk også til Dr.scient. Jon I. Medbø og prof. Johan B. Steen for gjennomlesing av manuskriptet.

Jeg vil også takke alle ved Arbeidsfysiologisk seksjon ved STAMI. Jeg er svært takknemlig for at jeg har fått lov å være her og gjennomføre hovedfagsoppgaven min. Jeg er glad for at jeg har fått bli kjent med hver enkelt av dere. En ekstra takk til Jorid, Astrid og Per-Kristian for hjelp underveis.

Uten forsøkspersonene hadde det ikke blitt resultater. En stor takk til dere for flott innsats.

Til slutt har jeg lyst til å takke mine foreldre, Åslaug og Malvin, som blant mye annet har lært meg at visdom ikke bare består av kunnskap.

Elisabet Børsheim

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	4
1.0 Innledning	6
1.1 Stoffskiftet før, under og etter fysisk aktivitet	6
1.2 O ₂ -gjeld / " excess post-exercise oxygen consumption " (EPOC)	8
1.3 Tidligere studier	9
1.4 Mulige årsaksmekanismer bak EPOC	10
1.5 Katekolaminer	13
1.5.1 Utskillelse og virkning	13
1.5.2 Plasmakonsentrasjonen av katekolaminer som mål på adrenerg aktivitet	16
1.5.3 β -blokkere	17
1.6 Problemstilling	17
2.0 Metode	18
2.1 Forsøkspersoner	18
2.2 Forundersøkelser	18
2.3 Forsøksprotokoll	19
2.4 Kjemiske analyser	22
2.5 Beregninger	23
2.5.1 EPOC	23
2.5.2 Energiomsetning og fettsyreoksidering	23
2.6 Statistiske metoder	24
2.7 Forkortelser og presentasjonsmåte	25
3.0 Resultater	26
3.1 Hjerterefrekvens	26
3.2 O ₂ -opptak	26
3.3 R - verdi	29
3.4 Energiomsetning og fettsyreoksidering	29
3.5 Plasma frie fettsyrer (FFA)	31
3.6 Plasma katekolaminkonsentrasjon	31
3.7 Lungeventilasjon	33
3.8 Rektaltemperatur	33
3.9 Blodtrykk	34
4.0 Diskusjon	37
4.1 Metodiske betraktninger	37
4.2 Størrelsen av EPOC-komponenter	39
4.3 β -blokadens effekt på den kortvarige EPOC-komponenten	40

4.3.1	Sirkulasjon	40
4.3.2	Ventilasjon	41
4.3.3	Rektaltemperatur	42
4.4	β -blokadens effekt på den langvarige EPOC-komponenten	43
4.4.1	Uoverensstemmelse mellom plasma katekolamin-konsentrasjon og effekt av β -blokade	43
4.4.2	Økning i triacylglycerol (TAG)-fettsyre (FFA) syklus	44
4.4.3	Økning i fettsyreoksidering	45
4.4.4	Andre mulige forklaringer	46
5.0	Konklusjon	47
	Litteratur	48
	Vedlegg	

Sammendrag

Tidligere undersøkelser har vist at hard fysisk aktivitet fører til et langvarig forhøyet stoffskifte i tiden etter at aktiviteten er avsluttet. Det kan måles som en økning i O₂-opptak, og det kalles O₂-gjeld eller EPOC (excess postexercise oxygen consumption). Mekanismene bak EPOC er ikke fullstendig klarlagt. En observert økning i fettsyre-syklisering har ført til spekulasjoner om katekolaminer kan være av betydning som regulator.

Målsetningen med denne undersøkelsen var å se hvilken effekt en uspesifikk β -adrenerg blokade har på stoffskiftet etter fysisk aktivitet.

Seks friske menn deltok hver i ett kontrollforsøk og to arbeidsforsøk. I kontrollforsøket hvilte forsøkspersonene på en seng hele dagen. I arbeidsforsøkene syklet de på et sykkelergometer i 60 min på en arbeidsbelastning som tilsvarte $78 \pm 3\%$ (gjennomsnitt \pm SD) av det maksimale O₂-opptaket, før de hvilte. I det ene arbeidsforsøket ble det β -adrenerge systemet blokkert etter arbeidet, mens det andre arbeidsforsøket var uten β -blokade. I β -blokadeforsøket ble det gitt to propranololinjeksjoner, den første umiddelbart etter at arbeidet var avsluttet og den andre 3.5 timer etter arbeidsslutt.

Energiomsetningen og R-verdien ble beregnet ut fra O₂-opptaket og CO₂-utskillelsen. Ved at nitrogen-utskillelsen gjennom urinen måltes, kunne mengden av fettsyrer som ble oksidert per tidsenhet regnes ut. Kontrollparametere som hjertefrekvens, ventilasjon, blodtrykk og rektaltemperatur ble også målt. Blodprøver ble tatt med ulike mellomrom. De ble analysert for fettsyrer og katekolaminer.

EPOC ble regnet ut som forskjellen mellom O₂-opptaket i kontroll- og arbeidsforsøkene. Virkningen av β -blokade på EPOC ble regnet ut som forskjellen mellom EPOC i arbeidsforsøket uten og med β -blokade.

O₂-opptaket var høyere i hele perioden etter arbeidet (6.5 timer) når ingen β -blokade ble gitt ($P < 0.05$). I forhold til kontrollforsøket var det en gjennomsnittlig økning i O₂-opptaket på 15%. Etter 6.5 timers hvile var økningen i O₂-opptaket 7% over kontrollverdier ($P < 0.05$). Da propranolol ble gitt i perioden etter arbeidet, var O₂-opptaket høyere enn i kontrollforsøket bare i de første 2 timene etter arbeidet ($P < 0.05$). β -blokaden reduserte det akkumulerte EPOC (\pm SE) med om lag 35% fra en verdi på 14.5 ± 1.9 l til 9.5 ± 2.5 l over 6.5 timer. Denne reduksjonen berørte særlig den langvarige EPOC-komponenten.

Det samme tidsforløpet ble funnet for den beregnede energiomsetningen. I forsøket uten β -blokade var energiomsetningen høyere enn i kontrollforsøket i hele perioden etter arbeidet ($P < 0.05$). Da β -blokade ble gitt etter arbeidet falt energiomsetningen til hvilenivå etter 2 timer (vs. kontroll, NS).

Disse forsøkene viser at den langvarige komponenten av EPOC er stimulert av katekolaminer. Det er usikkert hvilke katekolaminstimulerte prosesser som er de viktigste. Det kan synes som et skifte i substratoksidering mot fett som energikilde, samt en økning i fettsyresyklusering, er av betydning.

Denne undersøkelsen viser at β -blokade reduserer økningen i stoffskiftet etter fysisk aktivitet.

1.0 Innledning

1.1 Stoffskiftet før, under og etter fysisk aktivitet

Alle levende organismer krever energi for å opprettholde livsprosessene. Energiomsetningen, som også kalles stoffskiftet eller metabolismen, kan defineres som den totale summen av prosesser som foregår i en levende organisme (Eckert, 1988). Gjennom maten får mennesket kjemisk energi. Næringsstoffene som inntas omgjøres til ATP (adenosintrifosfat) som er den primære energikilden i cellene. ATP har to høyenergetiske fosfatbindinger som raskt kan frigjøres eller koples til andre reaksjoner.

Omtrent 75% av den kjemiske energien i føden går tapt som varme ved omgjøringen til ATP. De gjenværende 25% av energien er tilgjengelig for å gjøre et indre arbeid i ulike kroppsorganer eller for å gjøre skjelettmuskler i stand til å kontrahere og utføre et ytre arbeid.

Termodynamikkens 1. lov slår fast at energi ikke kan skapes eller brukes opp, men bare omgjøres til ulike former, som f.eks varme og arbeid (Sternheim & Kane, 1986). En interessant størrelse å måle i biologien er hastigheten av ATP-omsetningen. Siden ATP-omsetningen ikke kan måles direkte, er to indirekte målemetoder i bruk (Brooks & Fahey, 1984). For det første kan den delen av energien som tapes som varme måles ved kalorimetri. Lenge trodde man at varmegjøgjøringen og metabolismen var det samme. Tradisjonelt så man derfor på kalorimetri som en direkte metode, og man benyttet betegnelsen direkte kalorimetri. For det andre er O_2 -opptaket et hensiktsmessig mål på den aerobe ATP-omsetningen, da alle prosessene i metabolismen til slutt er avhengig av biologisk oksidering (se nedenfor). Denne målemetoden er kalt indirekte kalorimetri. Det må imidlertid påpekes at ingen av disse metodene er et noe mer direkte mål på ATP-omsetningen enn den andre. Ut fra den nå kjente sammenhengen mellom ATP-resyntese og O_2 -opptak kan de derimot begge kalles "indirekte ATP-metri".

Selv i fullstendig hvile pågår det hele tiden en rekke energikrevende prosesser i kroppen. Basalmetabolismen er definert som energiomsetningen målt under bestemte forhold, i postabsorptiv fase og med minimalt miljømessig og fysiologisk stress. I praksis vil dette si målt hos en person som ligger og hviler om morgenen etter en natts faste. Basalmetabolismen er avhengig av flere faktorer som arv, kjønn, kroppsvekt og hormonnivå (Brooks & Fahey, 1984), og hos stillesittende mennesker utgjør den største delen av den totale daglige energiomsetningen (Poehlman, 1989). Basalmetabolismen omfatter kostnaden av å opprettholde kroppstemperaturen i hvile, elektrolyttgradienter, kardiovaskulært arbeid, lungearbeid, sentralnervesystemets funksjon og andre kjemiske reaksjoner (Poehlman, 1989).

Begynner man å bevege seg, vil energiomsetningen, og dermed O₂-opptaket, øke (se Fig. 1.1). Energikravet stiger rettlinjet med økende arbeidsbelastning, slik at hastigheten på frigjøringen av kjemisk lagret energi øker ved høyere arbeidsintensiteter. Størstedelen av den økte omgjøringen av indre energi er nødvendig for at muskulaturen skal kunne utføre det ytre arbeidet. En liten del skyldes økt indre arbeid i kroppen uttrykt som økt varmeproduksjon.

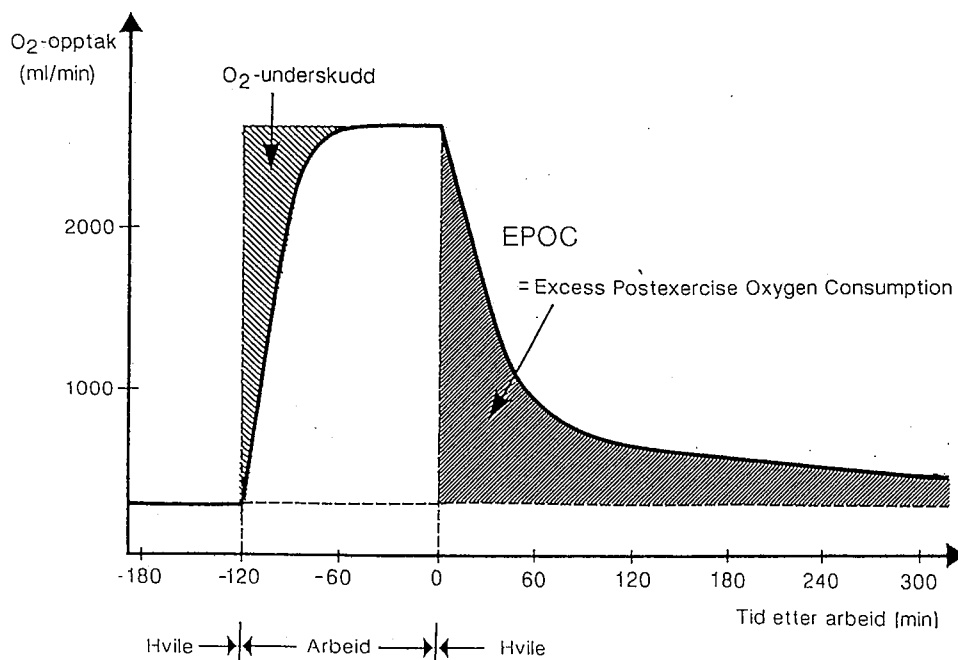


Fig. 1.1: Illustrasjon av O₂-opptaket før, under og etter et langvarig, hardt arbeid.

ATP-lagrene i cellene kan bare dekke en liten del av den totale energien som er nødvendig for å utføre et arbeid. Dersom arbeidet varer lengre enn noen få sekunder, må ATP derfor resyntetiseres. ATP kan resyntetiseres ved både aerobe og anaerobe prosesser. De aerobe prosessene er avhengige av O₂, mens de anaerobe prosessene er uavhengige av O₂. Ved langvarig arbeid med lav til middels hard intensitet er det de aerobe prosessene som er de viktigste. Den aerobe ATP-produksjonen begrenses av det maksimale O₂-opptaket, som er organismens maksimale evne til å ta opp O₂ per tidsenhet (Skard & Gjerseth, 1983). Dersom ATP-omsetningen nærmer seg grensen for den aerobe ATP-produksjonen, må anaerobe prosesser bidra i tillegg til de aerobe. Anaerob energifrigjøring er altså viktig ved arbeid med høy intensitet. De anaerobe prosessene bidrar også ved starten av et arbeid med lavere intensitet.

Etter en arbeidsøkt faller ikke stoffskiftet tilbake til hvilenivå igjen med en gang, men det holder seg forhøyet en tid etter arbeidet (Fig. 1.1). Det viser seg at kurven for O₂-opptaket etter arbeid er sammensatt av én eksponensiell komponent

etter lett arbeid og to eksponensielle komponenter etter moderat til middels hardt arbeid (Brooks & Fahey, 1984) (se *kap. 1.2*).

1.2 O₂-gjeld / " excess post-exercise oxygen consumption " (EPOC)

Det økte O₂-opptaket etter arbeid har lenge vært kjent som O₂-gjelden. Det teoretiske grunnlaget for denne ble framsatt av Hill *og medarb.* (1923; 1924a; 1924b; 1924c). O₂-gjelden ble definert som den totale mengden O₂ som ble brukt i restitusjonen fra fysisk aktivitet etter at aktiviteten var avsluttet. Hvile O₂-opptaket var ikke inkludert i O₂-gjeld bestemmelsen. Hypotesen var at det økte O₂-opptaket etter arbeid var nødvendig for å betale tilbake O₂-underskuddet påført under arbeidet. Den første fasen i O₂-opptaket etter arbeid ble tilskrevet oksidativ fjerning av laktat i musklene, der det var dannet under arbeidet, mens den mer langsomme fasen ble tilskrevet fjerning av laktat som hadde diffundert ut fra musklene.

Margaria *og medarb.* (1933) modifiserte senere hypotesen til Hill *og medarb.* (1923; 1924a; 1924b; 1924c) etter at Lundsgaard (1930) hadde oppdaget ATP og kreatinfosfat og deres rolle i muskelkontraksjon. Etter den arbeidsprotokollen som Margaria *og medarb.* (1933) brukte i sine undersøkelser (3-8 min løping) observerte man ikke noen nedgang i blodlaktat før den første fasen av O₂-opptaket etter arbeidet var over. De mente derfor at det ikke var noe oksidativ fjerning av laktat i den første fasen, men at den var et resultat av fornying av ATP og kreatinfosfat i skjelettmuskler. De kalte derfor den første fasen av O₂-opptaket etter arbeid for alaktasid fase. Den langsomme fasen derimot, mente de skyldtes omgjøring av laktat til glykogen. Den ble derfor kalt laktasid fase.

Siden formuleringen av O₂-gjelds hypotesen i 1920-årene og den påfølgende modifiseringen i 30-årene, har teorien vært gjenstand for mye forskning og debatt. Det har vist seg at Margarias resultater ikke lar seg reprodusere etter alle typer arbeider, og at tidsforløpet av laktatkonsentrasjonen i blodet kan være helt annerledes etter andre arbeidsprotokoller. Det er heller ikke funnet noen systematisk sammenheng mellom O₂-gjelden og O₂-underskuddet (se review av Gaesser & Brooks, 1984). En rekke undersøkelser har dertil vist at O₂-opptaket kan være forhøyet i ganske lang tid etter et utmattende arbeid, lang tid etter at ATP- og kreatinfosfatlagrene er fornyet og overskuddet av laktat er fjernet (se review av Gaesser & Brooks, 1984). Følgelig kan man slutte at årsakene bak dette fenomenet må være mer sammensatt enn tidligere antatt.

I 1971 ble begrepet EPOC for første gang introdusert som betegnelse på det økte O₂-opptaket man kan observere etter fysisk aktivitet (*Fig. 1.1*) (Brooks *og medarb.*, 1971a; 1971b). EPOC står for "excess post-exercise oxygen consumption" som kan oversettes til "det overskytende O₂-opptaket etter arbeid". Begrepet EPOC vil bli benyttet i denne oppgaven.

EPOC ble innført fordi det er et årsaksnøytralt begrep, til forskjell fra begrepet O₂-gjeld, som impliserer at man etter et arbeid må betale for energi man har "lånt" under arbeidet. I litteraturen er begrepet EPOC som oftest brukt av forfattere som også ser på langvarige komponenter av O₂-opptaket etter arbeid (over 1 time). Begrepet O₂-gjeld har derimot tradisjonelt vært knyttet til forandringene i O₂-opptaket i den første timen etter at arbeidet er avsluttet.

Noen forfattere deler EPOC i en kortvarig komponent, en langvarig komponent og en "ultra-langvarig" komponent (se review av Gaesser & Brooks, 1984). I denne oppgaven brukes begrepet kortvarig komponent om forhøyningen i O₂-opptaket som skyldes prosesser som kun er tilstede den første timen etter arbeid. Hastigheten på disse prosessene har dermed en halveringstid på under ½ time. Tilsvarende brukes begrepet langvarig komponent om forhøyningen i O₂-opptaket som skyldes prosesser som også er tilstede utover den første timen etter arbeid. Disse prosessene (eller komponenter av dem) har dermed en halveringstid på over ½ time. I dette ligger det at den langvarige komponenten også er tilstede den første timen etter arbeid (se *kap. 2.5.1*).

1.3 Tidligere studier

Allerede i 1910 gjorde Benedict og Carpenter (1910) en undersøkelse der de hos ulike individer sammenlignet O₂-opptaket om natten etter en hviledag, en dag med hardt arbeid (450-460 kcal) og en dag med svært hardt arbeid (\approx 960 kcal). De fant en økning på 8% etter hardt arbeid og 25% etter svært hardt arbeid. Trolig var dette første gang den langvarige EPOC-komponenten ble observert.

I tiden som fulgte var det bare noen få undersøkelser der O₂-opptaket ble målt lengre enn de første 30-60 min etter arbeidets slutt. Men både Herxheimer (1926), Radtke (1927) og Edwards (1935) rapporterte en økning i O₂-opptak etter ulike typer arbeid helt opp til 15-48 timer etter at aktiviteten var avsluttet.

Det kan imidlertid på flere punkter reises kritikk mot disse undersøkelsene. For det første er både intensiteten og varigheten av arbeidet dårlig rapportert. Det vanskeliggjør en sammenligning av studiene. Videre er det ikke gjennomført skikkelige kontrollstudier. Verdier for hvile O₂-opptak gis oftest bare på grunnlag av én kontrollmåling før arbeidets start. Det ble dermed sett bort fra at hvilenivået kunne forandre seg i løpet av forsøket. Heller ikke inntak av mat er skikkelig kontrollert, og etter matinntak øker stoffskiftet forbigående (Poehlman, 1989). Til slutt er heller ikke hvileforholdene etter arbeidets slutt klart definert, slik at variasjoner i aktivitetsnivået etter arbeid kan svare for en del av de observerte forandringene.

Nyere undersøkelser har tatt disse forholdene med i betraktning. Mæhlum og medarb. (1986) fant en gjennomsnittlig økning i O₂-opptak på 14% i 12 timer etter 80 min sykling på en intensitet som tilsvarer 70% av det maksimale O₂-

opptaket. Også andre undersøkelser viser en lignende økning (Bielinski og medarb., 1985; deVries & Gray, 1962; Passmore & Johnson, 1960).

Imidlertid er det også kommet rapporter fra undersøkelser der det ikke er funnet noen signifikant langvarig komponent av EPOC, og der O_2 -opptaket har falt tilbake til hvilenivå allerede i løpet av ½ time etter arbeidet (Freedman-Akabas og medarb., 1985; Brehm & Gutin, 1986; Elliot og medarb., 1988; Pacy og medarb., 1985).

Mye av uenigheten omkring eksistensen av en langvarig EPOC-komponent kan ligge i ulikheter i arbeidsintensiteten og -varigheten. Bahr og medarb. (1987) har vist at det er en rettlinjert sammenheng mellom størrelsen av EPOC og arbeidets varighet etter sykling på en intensitet tilsvarende omtrent 70% av det maksimale O_2 -opptaket. Bahr og Sejersted (1991a) har også undersøkt hvordan arbeidsintensiteten påvirker EPOC. Seks menn syklet i 80 min på intensiteter tilsvarende 29, 50, og 75% av det maksimale O_2 -opptaket. Det viste seg å være en ikke-lineær sammenheng mellom arbeidsintensiteten og EPOC, med en kurvet økning i EPOC for økende arbeidsbelastning. Det synes å være en intensitetsterskel på om lag 50% av det maksimale O_2 -opptaket som må overskrides for at man skal stimulere de langvarige EPOC-komponentene. Lignende resultater er funnet av andre (Chad & Wenger, 1985; Chad & Wenger, 1988; Gore & Withers, 1990; Sedlock og medarb., 1989). Disse resultatene tyder på at det er en for lav arbeidsintensitet og/eller et for kortvarig arbeid som er forklaringen på fraværet av en signifikant langvarig EPOC-komponent i de tidligere nevnte studier (Freedman-Akabas og medarb., 1985; Brehm & Gutin, 1986; Elliot og medarb., 1988; Pacy og medarb., 1985).

1.4 Mulige årsaksmekanismer bak EPOC

For å finne årsaksmekanismene bak EPOC må man prøve å forstå hvilke fysiologiske forandringer arbeidet medfører som igjen får cellene i ulike vev i kroppen til å øke O_2 -opptaket sitt i tiden etter arbeid.

Under overgangen fra hvile til arbeid skjer det en rask, men ikke øyeblikkelig økning i O_2 -opptaket. I perioden før O_2 -opptaket er tilstrekkelig økt til å kunne dekke O_2 -kravet, oppstår det et O_2 -underskudd. Noe av O_2 -underskuddet dekkes trolig av O_2 som er bundet til hemoglobin i blodet og myoglobin i musklene. I tillegg kan ATP- og kreatinfosfatlagre i musklene bidra med energi i denne fasen, slik at konsentrasjonen av ATP og kreatinfosfat faller noe. Etter arbeid mettes O_2 -lagrene i blod og muskler igjen, og ATP og kreatinfosfat resyntetiseres. Dette representerer imidlertid bare et lite O_2 -opptak (0.5-2.0 l). Restitusjonen tar dessuten sannsynligvis kun noen minutter (Bahr, 1991).

En annen måte å dekke O_2 -underskuddet i starten av et arbeid på, er anaerob ATP-produksjon ved spalting av glykogen til laktat. I følge den klassiske O_2 -gjeld

hypotesen vil 75-90% av laktatmengden som er dannet under arbeid bli omdannet til muskelglykogen etter arbeidets slutt, mens den gjenværende delen oksideres og gir deler av den nødvendige energien for gjenoppbyggingen (Gaesser & Brooks, 1984). Bahr (1991) har estimert at glykogen resyntese fra laktat etter submaksimalt arbeid koster litt over 1.0 l O₂. Prosessen er imidlertid stort sett over i løpet av 1 time etter arbeidsslutt.

Det er blitt hevdet at økt kroppstemperatur er den viktigste faktoren for økningen i metabolismen etter arbeid (Brooks *og medarb.*, 1971a; Brooks *og medarb.* 1971b; Gaesser & Brooks, 1984). Gaesser og Brooks (1984) mener at det kan skyldes nedsatt effektivitet i fosforyleringen i mitokondriene. Dermed kreves det mer O₂ for at en gitt mengde ATP skal kunne syntetiseres. Flere studier har imidlertid vist at også temperaturen er tilbake til basalnivå før O₂-opptaket er tilbake (Bahr *og medarb.*, 1987; Bahr & Sejersted, 1991a; Gore & Withers, 1990; Mæhlum *og medarb.*, 1986). Bahr (1991) har estimert O₂-kostnaden av den økte temperaturen til 1.2 l etter et submaksimalt arbeid.

Ventilasjonen og sirkulasjonen (hjerterefrekvensen) kan være økt i mange timer etter et hardt arbeid, men O₂-kostnaden av denne økningen er lav (om lag 1.3 l) (Bielinski *og medarb.*, 1985; Hermansen *og medarb.*, 1984; Bahr & Sejersted, 1991a; Bahr *og medarb.*, 1990b; Bahr, 1991).

Prosessene som hittil er nevnt, kan være viktige for å forklare forandringen i O₂-opptaket den første timen etter arbeidet, dvs. den hurtige EPOC-komponenten. Med unntak av den økte ventilasjonen og sirkulasjonen, er de imidlertid av for kort varighet til å kunne være noen forklaring på den langvarige komponenten av EPOC.

I den senere tid er andre mekanismer foreslått som forklaring på den langvarige EPOC-komponenten. Under arbeid reduseres eller tømmes glykogenlagrene i musklene. Disse vil bygges opp igjen når karbohydrater gjøres tilgjengelige gjennom kosten etter arbeidet. Transporten av karbohydrater og oppbygning til glykogen krever energi. Ved faste etter arbeid er imidlertid resyntesen av glykogen minimal (Bergström *og medarb.*, 1967), og ved hjelp av fasteforsøk og forsøk med mat har Bahr og Sejersted (1991b) funnet at det ikke er noen forskjell i EPOC enten resyntesehastigheten for glykogen er maksimal eller ubetydelig. Følgelig synes ikke glykogenresyntese å svare for noen signifikant del av EPOC.

Økningen i energiomsetningen etter matinntak skyldes energikostnadene forbundet med absorpsjon og transport av næringsstoffene, samt syntese av protein, fett og karbohydrater (Poehlman, 1989). Det er foreslått at økningen i energiomsetningen etter matinntak er større etter fysisk aktivitet og slik bidrar til EPOC (Mæhlum *og medarb.*, 1986). Bahr og Sejersted (1991b) fant imidlertid ikke noen virkning av forutgående fysisk aktivitet på økningen i O₂-opptak etter mat inntatt under hvile. EPOC var den samme uansett om mat ble gitt eller ikke.

Flere studier har antydnet at en økning i konsentrasjonen av katekolaminer (adrenalin og noradrenalin) kan være av betydning for mekanismene bak den

langvarige EPOC-komponenten (se review av Gaesser & Brooks, 1984; Hermansen *og medarb.*, 1984; Chapler *og medarb.*, 1980; Gladden *og medarb.*, 1982; Bahr *og medarb.*, 1990a). Det er vist at plasma katekolaminkonsentrasjonen er forhøyet under fysisk aktivitet (Bahr *og medarb.*, 1991; Savard *og medarb.*, 1986). Både arbeidsintensiteten og varigheten av arbeidet synes å være viktige for hvor stor økningen er (Häggendal *og medarb.*, 1970; Bahr, 1991).

En viktig årsak til at katekolaminene er trukket inn som en mulig forklaring på den langvarige EPOC-komponenten er at det er funnet en økning i triacylglycerol (TAG)-fettsyre syklus etter utmattende arbeid (Bahr *og medarb.*, 1990a; Wolfe *og medarb.*, 1990). Dette er en energikrevende syklus, og den reguleres delvis av katekolaminer. Syklusen involverer nedbrytingen av TAG til glyserol og frie fettsyrer (FFA) (Se *Fig. 1.2*) (Wolfe *og medarb.*, 1990; Elia *og medarb.*, 1987). Fra 1 mol TAG blir det frisatt 1 mol glyserol og 3 mol FFA ved fullstendig lipolyse. Denne skjer hovedsakelig i fettvev, men også i mindre utstrekning i andre vev som muskler. Glyserol blir frigjort til blodet og tatt opp av andre vev som inneholder enzymet glyserokinase, først og fremst lever, nyre og tarm. FFA kan enten oksideres under frigjøring av store mengder energi, eller de kan resykliseres tilbake til TAG i samme eller et annet vev. Denne siste prosessen krever energi.

Syklusen er under både hormon- og substratkontroll (Wolfe *og medarb.*, 1990; Elia *og medarb.*, 1987; Guyton, 1986). Adrenokortikotrop hormon (ACTH) og glukagon er hormoner som fremmer lipolysen, men de viktigste lipolysefremmende hormonene er katekolaminene (Arner *og medarb.*, 1990). De stimulerer adenylat syklase i fettcellene gjennom β -reseptorer (se nedenfor), noe som øker konsentrasjonen av syklisk AMP (Se *Fig. 1.3*). Dette stimulerer en protein kinase som aktiverer en intracellulær hormonsensitiv lipase (HSL) ved fosforylering. Insulin hindrer lipolysen ved å hemme adenylat syklase. I tillegg kan også katekolaminene ha antilipolytiske egenskaper i fettcellene hos mennesker (se nedenfor), selv om den lipolytiske effekten normalt dominerer (Appenzeller, 1990). Resykliseringen reguleres hovedsakelig av tilgangen på FFA og glukose (som er nødvendig for å danne glyserol-3P i muskler og fettvev).

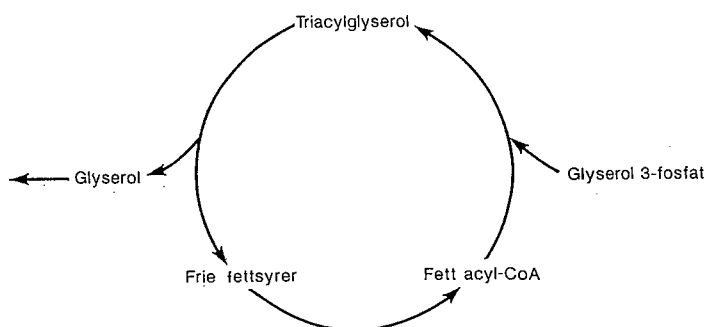


Fig. 1.2: Illustrasjon av triacylglycerol-fettsyre syklus

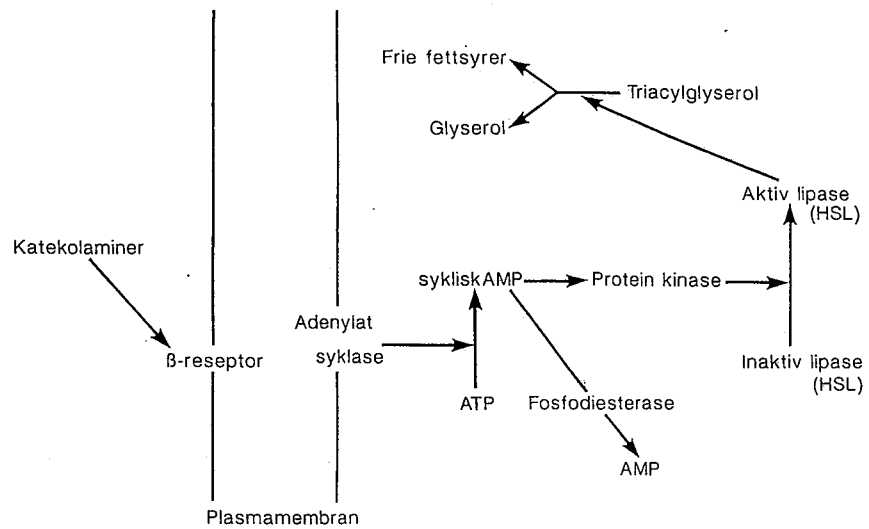


Fig. 1.3: Illustrasjon av katekolaminstimulert lipolyse gjennom β-reseptorer (Modifisert fra Cruickshank og Prichard 1989).

1.5 Katekolaminer

1.5.1 UTSKILLELSE OG VIRKNING

Katekolaminer er en kjemisk samlebetegnelse for stoffene adrenalin, noradrenalin og dopamin som i kroppen dannes fra aminosyren tyrosin. Dopamin er en viktig transmittersubstans i det sentrale nervesystemet. Adrenalin og noradrenalin er begge viktige i det sympatiske nervesystemet, og dermed også i kontrollen av ulike responser ved fysisk aktivitet (Brooks & Fahey, 1984). Den kjemiske strukturen av adrenalin og noradrenalin er vist i Fig. 1.4.

Agent	Structure
Adrenaline	$\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}_3$
Noradrenaline	$\text{CHOHCH}_2\text{NH}_2$

Fig. 1.4: Kjemisk struktur av adrenalin og noradrenalin (Fra Cruickshank og Prichard 1987).

Ved slutten av forrige århundre var utskillelsen av sirkulerende adrenalin fra binyremargen, samt mange av dets virkninger som hormon klarlagt (Esler og medarb., 1990). Senere fant man at det også hadde en begrenset betydning som neurotransmitter i det autonome nervesystemet, i tillegg til at det var en transmitter i sentralnervesystemet.

Noradrenalin utskilles også fra binyremargen. Det virker bare som hormon i et begrenset omfang. Den viktigste funksjonen til noradrenalin er som neurotransmitter i det sympatiske nervesystemet og som en av hovedtransmitterne i sentralnervesystemet (Esler og medarb., 1990).

Binyremargen er i sin opprinnelse egentlig en del av det sympatiske nervesystemet. Kjørtelcellene i binyremargen kan betraktes som omdannede nerveceller, som i stedet for å skille ut noradrenalin lokalt omkring nerveendene slik det skjer i det sympatiske nervesystemet, heller skiller ut adrenalin og mindre mengder noradrenalin til blodet (Guyton, 1986). Slik omformes de elektriske nerveimpulsene som kommer fra sympatiske preganglionære fibrer til hormonelle signaler.

Adrenalin og noradrenalin virker på adrenerge reseptorer i målorganene og postsynaptiske fibrer. Reseptorene finnes i plasmamembranen, og de gjenkjenner og binder katekolaminer eller strukturelt beslektede medikamenter selektivt. De adrenerge reseptorene deles inn i to hovedtyper som kalles α - og β -reseptorer. α -reseptorene er igjen delt inn i α_1 - og α_2 -reseptorer, mens β -reseptorene deles inn i β_1 - og β_2 -reseptorer (Appenzeller, 1990). Det er også funnet en såkalt β_3 -reseptor eller "atypisk β -reseptor" i brunt fettvev hos rotter.

Katekolaminenes affinitet for en gitt reseptor er et mål på hvor lett katekolaminene binder seg til reseptoren. Katekolaminer eller medikamenter med høy affinitet for en reseptor er effektive i mye lavere konsentrasjoner enn om affiniteten hadde vært mindre. Noradrenalin stimulerer hovedsakelig α -reseptorer, men også β -reseptorer til en viss grad. Adrenalin derimot, stimulerer begge reseptortyper ganske likt. Den relative effekten av adrenalin og noradrenalin i et gitt organ er derfor avhengig av forholdet mellom de ulike reseptortypene i organet. α - og β -funksjonene kan være både stimulerende og hemmende (se Tab. 1.1), og katekolaminenes affinitet for reseptorene kan variere i ulike effektororgan (Guyton, 1986).

Tab. 1.1: Eksempler på distribusjon av adrenerge reseptorer og resultat av katekolaminstimulering på disse (Modifisert fra Cruickshank og Prichard 1989).

System	Reseptortype	Resultat av katekolaminstimulering
Hjerte	β	Økt hjertefrekvens Økt ledningshastighet Økt eksitabilitet Økt kontraksjonskraft
Blodårer	α β	Konstriksjon Dilatasjon
Lunge	α β	Bronkokonstriksjon Bronkodilatasjon
Skjelettmuskulatur	β	Økt kontraktilitet (stimulering av $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase)
Glatt muskulatur	β (tarm, livmor)	relaksasjon
Metabolisme:		
Glukoneogenese	α	fremmet
Glykogenolyse	α (lever) β (hjerte, skjelettmuskulatur)	fremmet fremmet
Lipolyse	β	fremmet

Katekolaminenes lipolysefremmende effekt iverksettes gjennom β -reseptorene, mens den antilipolytiske virkningen i fettcellene er knyttet til α_2 -reseptorene (Arner og medarb., 1990). Det er funnet at regionale forskjeller i katekolaminindusert lipolyse delvis kan forklares av forskjeller i balansen mellom β - og α_2 -reseptorer i de ulike vevene (Arner og medarb., 1990; Richelsen og medarb., 1991). Katekolaminene har f.eks. vist seg mye mer lipolytiske i abdominale fettceller enn i gluteale og femorale fettceller hos mennesker (Arner og medarb., 1990).

De sirkulerende hormonene har omtrent samme virkning som direkte sympatisk stimulering på de forskjellige organene. Et unntak er adrenalins β -effekter som øker metabolismen og hjertets minuttvolum i mye større grad enn det som forårsakes av direkte synaptisk stimulering (Guyton, 1986). Effekten av de sirkulerende hormonene varer dessuten 5-10 ganger lengre enn direkte sympatisk stimulering etter at stimulus for frisetting er opphørt. Mens transmittersubstansene bare er eksponert til reseptorene noen få sekunder før de fjernes, vil hormonene påvirke reseptorene i 10-30 sekunder. Etter dette vil det være en periode på 1-2 min med gradvis mindre påvirkning, da det tar en viss tid før hormonene fjernes fra blodet (se kap. 1.5.2) (Guyton, 1986).

1.5.2 PLASMAKONSENTRASJONEN AV KATEKOLAMINER SOM MÅL PÅ ADRENERG AKTIVITET

Også katekolaminer utskilt fra nerveender kan komme over i blodbanen. Mens mesteparten av adrenalin i plasma kommer fra binyremargen, er hoveddelen av noradrenalin fra sympatiske nerveender (Esler og medarb., 1990). Under hvileforhold er den arterielle plasmakonsentrasjonen av adrenalin om lag 0.16-0.55 nmol/l, mens noradrenalin-konsentrasjonen generelt er 3-4 ganger høyere (Poehlman, 1989; Mazzeo, 1991).

Det meste av noradrenalin som frigjøres fra nerveendene blir gjenopptatt i nerveendene igjen. I tillegg vil noe bli tatt opp av ikke-neuronale celler. Dermed vil plasmakonsentrasjonen av noradrenalin være bestemt både av frigjøring (og dermed nervefyrringsfrekvens og tetthet av nerver), ulike gjenopptaksmekanismer, samt diffusjon til sirkulasjonen (og dermed regional gjennomblødning, konsentrasjonsforskjeller, kapillærpermeabilitet og kapillærtetthet) (Esler og medarb., 1990).

Fjerning av katekolaminer fra plasma omfatter både neuronalt opptak i sympatiske nerver, ekstraneuronalt opptak i en rekke vev, samt metabolsk omgjøring ved *o*-metylering, oksidativ deaminering og sulfokonjugering. Hos mennesket fjernes katekolaminene hurtig fra sirkulasjonen. Clearance (det blodvolumet som hver tidsenhet renses for en gitt substans) for katekolaminene er 1-3 l/min (Esler og medarb., 1990). Den midlere "levetiden" for katekolaminer i blodbanen er dermed 2-4 min.

Katekolaminkonsentrasjonen i plasma avtar hurtig etter fysisk aktivitet. Bahr og medarb. (1991) viste at adrenalin- og noradrenalin-konsentrasjonene i plasma var tilbake til kontrollnivå i løpet av omtrent 2 timer etter utmattende, langvarig arbeid, mens O₂-opptaket i samme forsøk var forhøyet i mer enn 12 timer (Bahr og medarb., 1987). Det kan likevel tenkes å være en påvirkning fra katekolaminene også på den langvarige komponenten av EPOC. For det første kan en økt frisettelse av noradrenalin være vanskelig å oppdage på grunn av hurtig fjerning. Mye tyder også på at vevets følsomhet for katekolaminer er økt etter arbeid. Wahrenberg og medarb. (1987) fant en 20-25% økning i fettcellenes lipolytiske svar på katekolaminer under en akutt arbeidsøkt. På tross av at katekolaminkonsentrasjonen i plasma ikke er økt lengre enn 2 timer etter hardt arbeid, kan altså den langvarige EPOC-komponenten være forårsaket av økt frisettelseshastighet i målorganer, som fettvev, eller en økt følsomhet for katekolaminer i ulike vev. Dette gjør at det kan være problematisk både å bruke katekolaminkonsentrasjonen i plasma som mål på aktiviteten i det sympatiske nervesystemet eller som mål på katekolaminenes effekt i målorganer.

1.5.3 β -BLOKKERE

En måte å undersøke virkningen av katekolaminer på er å blokkere de adrenerge reseptorene med medikamenter. Katekolaminene virker da ikke, og følgene av dette kan sammenlignes med en kontrollsituasjon der katekolaminene får virke som normalt. Medikamenter med slik blokkerende virkning brukes mye innen medisinen, f.eks. mot høyt blodtrykk (Cruickshank & Prichard, 1990).

Grunnen til at katekolaminer er trukket inn som en mulig regulator av EPOC er, som nevnt, at det er funnet en økning i TAG-FFA syklus etter arbeid. Katekolaminene stimulerer denne syklusen gjennom β -reseptorer. Det er derfor mest nærliggende å blokkere β -reseptorene for å undersøke katekolaminenes innvirkning på stoffskiftet etter arbeid.

Legemidler som blokkerer β -reseptorer kalles β -blokkere. Disse kan enten være uspesifikke og dermed virke på både β_1 - og β_2 -reseptorene, eller de kan være spesifikke og dermed bare blokkere β_1 - eller β_2 -reseptorene. Virkningen av β -blokkere skyldes trolig at stoffene beslaglegger reseptorene slik at katekolaminene ikke får utøve sine effekter (Cruickshank & Prichard, 1990).

1.6 Problemstilling

Med bakgrunn i innledningen ble problemstillingen for denne oppgaven definert som følger:

HVILKEN EFFEKT HAR EN USPESIFIKK β -ADRENERG BLOKADE PÅ DET FORHØYEDE STOFFSKIFTET ETTER FYSISK AKTIVITET?

2.0 Metode

2.1 Forsøkspersoner

Seks friske, mannlige medisinerstudenter mellom 20 og 25 år deltok i undersøkelsen. Tab. 2.1. viser noen viktige størrelser for forsøkspersonene. De var alle fysisk aktive, med et gjennomsnittlig O_2 -opptak like over det som er funnet hos norske militærrekrutter (Hermansen, 1974). Forsøkspersonene fikk først en kort presentasjon av undersøkelsen ved sitt lærested. De som var interesserte fikk en kort skriftlig orientering (*vedlegg I*), og oppfordring om å ta kontakt dersom de ville være med. De som meldte seg fikk nøye informasjon både muntlig og skriftlig om det teoretiske grunnlaget for undersøkelsen, forsøksprotokoll og målinger som skulle utføres (*vedlegg II*). Forsøkspersonene måtte gi en skriftlig bekreftelse på at de ønsket å være med i undersøkelsen, men de ble underrettet om at de når som helst kunne trekke seg fra deltakelsen. Forsøksprotokollen er godkjent av Regional Komite for Medisinsk Forskningsetikk, Helseregion I (Oslo).

Tab. 2.1: Fysiske karakteristika og arbeidsdata for alle forsøkspersonene. BMI står for "body mass index" (forholdet mellom kroppsvekt og beregnet overflate). VO_2 står for O_2 -opptak.

Forsøksperson	Alder (år)	Kroppsvekt (kg)	Høyde (m)	BMI (kg/m ²)	Maksimal VO_2 (ml/kg/min)	Arbeidsbelastning (W)	Arbeids- O_2 som % av maksimal VO_2
1	24	76	1.85	22.2	48.8	180	73.24
2	24	79	1.90	21.9	57.8	245	79.02
3	21	80	1.86	23.1	61.6	278	83.90
4	25	67	1.78	21.1	58.5	196	78.61
5	22	74	1.84	21.9	58.1	221	76.36
6	24	74	1.86	21.4	54.3	196	78.56
Gjennomsnitt	23	75	1.85	21.9	56.5	219	78.28
SD	1.4	4.2	0.04	0.6	4.0	33.6	3.20
SE	0.6	1.7	0.01	0.3	1.7	13.7	1.31

2.2 Forundersøkelser

Før forsøkene startet gjennomgikk forsøkspersonene en medisinsk undersøkelse. Denne omfattet generelle helseopplysninger, klinisk undersøkelse, urinprøve (analysert for glukose og protein), samt blodprøve med tanke på HIV- og hepatitt B-smitte.

For å kunne finne den rette arbeidsbelastningen for arbeidsforsøkene, måtte det maksimale O_2 -opptaket bestemmes på forhånd. Hver forsøksperson var inne til

forhåndstesting to ganger. Han ble da gjort kjent med å sykle på en bestemt pedalfrekvens, og med å puste gjennom munnstykke og med neseklype.

Alt arbeid, både under forhåndstesting og selve forsøkene, foregikk på et modifisert Krogh sykkelergometer. Ergometeret har elektromagnetisk avbremsing som beskrevet av August Krogh (1913). Ønsket trampfrekvens innstilles manuelt og vises på et viserinstrument.

Sammenhengen mellom arbeidsbelastning og O_2 -opptak ble bestemt ved at forsøkspersonen arbeidet på til sammen fem ulike submaksimale belastninger. Trampfrekvensen var 75 rpm (revolutions per minute) og arbeidsperioden var 10 min. Utåndingsluften ble samlet i Douglas-sekker de siste 2-3 min. Til fastsetting av det maksimale O_2 -opptaket gjennomførte forsøkspersonen 3-4 arbeidsperioder på 3 min med belastninger svarende til det forventede maksimale O_2 -opptaket. Trampfrekvensen var da 90 rpm, og utåndingsluft ble samlet de siste 45 s av perioden. Det maksimale O_2 -opptaket ble bestemt ved hjelp av Taylors kriterier (1955) modifisert for sykkelergometer.

Arbeidsbelastningen som skulle benyttes under forsøkene, ble beregnet ut fra det maksimale O_2 -opptaket og regresjonslinjen for sammenhengen mellom O_2 -opptak og arbeidsbelastning. Belastningen ble valgt tilsvarende omtrent 75% av det maksimale O_2 -opptaket. Gjennomsnittet av den høyeste verdien for O_2 -opptak oppnådd under syklingen i hvert av de to arbeidsforsøkene er tatt som mål på hvilken intensitet de ulike forsøkspersonene virkelig arbeidet på (se *Tab. 2.1*).

2.3 Forsøksprotokoll

Hver forsøksperson deltok i et kontrollforsøk og to arbeidsforsøk. I det ene arbeidsforsøket ble β -blokker gitt intravenøst rett etter arbeid og igjen 3.5 timer etter arbeid, mens i det andre arbeidsforsøket ble ingen β -blokker gitt (se nedenfor). Hver person var inne til forsøk med 14 dagers mellomrom. Rekkefølgen på forsøkene var randomisert, og forsøkspersonene fikk ikke vite sin rekkefølge på forhånd.

Forsøkspersonene ble bedt om å ikke gjøre noen forandringer i kosthold og treningsvaner, bortsett fra at de ikke måtte trene de to siste dagene før hvert forsøk. Alkohol, tobakk, snus og skrå var ikke tillatt de siste 24 timene før forsøksstart.

Forsøksprotokollen er vist skjematisk i Fig. 2.1. Det ble hele tiden nøye kontrollert at denne ble fulgt (*Vedlegg III-V*). På forsøksdagen ankom forsøkspersonen laboratoriet kl 08.00 om morgenen etter å ha fastet fra kl 22.00 kvelden i forveien. Han ble transportert med bil for å unngå fysiske anstrengelser før forsøkene.

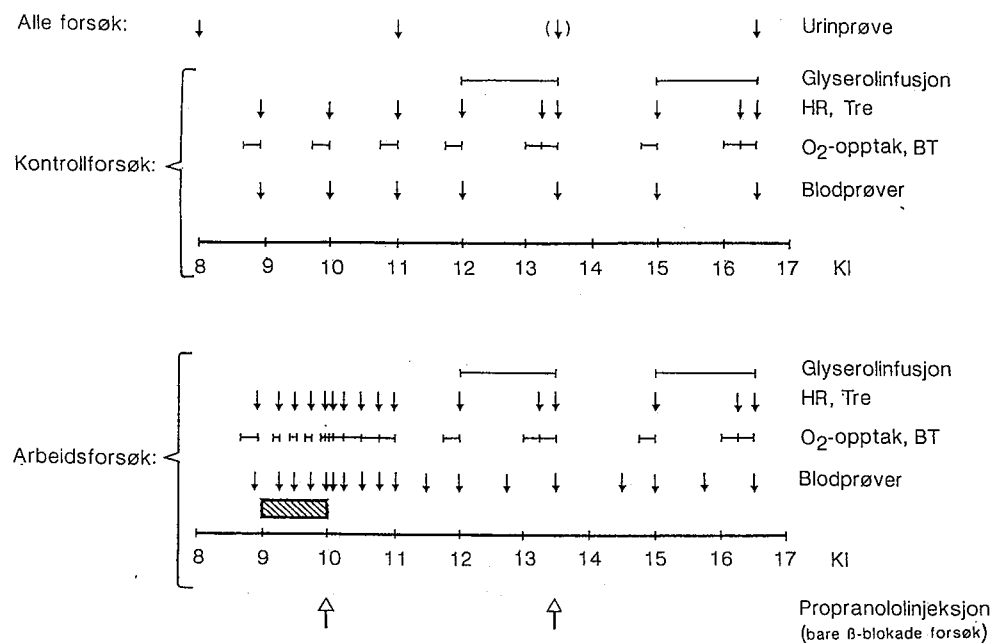


Fig. 2.1: Skjematisk fremstilling av forsøksprotokollen. HR står for hjertefrekvens-, Tre for rektaltemperatur- og BT for blodtrykksmålinger. Stiplet boks betyr arbeid. Resten av forsøksperioden hvilte forsøkspersonen. Målingene som vises under avsnittet "arbeidsforsøk" gjelder både arbeidsforsøket med og uten β -blokade. I tillegg ble det i arbeidsforsøket med β -blokade gitt to propranololinjeksjoner (se nederst på figuren). Blodprøvene som ble analysert for glyserol (jfr. Vedlegg III-IV) vises ikke på figuren.

Urinblæren ble tømt, kroppsvekten målt og en termistor (type DU3S, Ellas Instruments A7S, København, Danmark) ble satt om lag 10 cm inn i endetarmen. Omtrent kl 08.15 la forsøkspersonen seg til å hvile på en seng. Deretter ble en venflon (1.7 mm/16 G, Viggo-Spectramed, Helsingborg, Sverige) for blodprøvetaking satt inn i en albuevene. Forsøkspersonen fikk også elektroder for registrering av hjertefrekvens festet på brystkassen.

Under arbeidsforsøkene startet forsøkspersonen å sykle kl 09.00 på en arbeidsbelastning tilsvarende 75-80% av det maksimale O_2 -opptaket (se Tab. 2.1). Trampfrekvensen var 75 rpm. Arbeidet pågikk kontinuerlig i 60 min, og deretter hvilte han på sengen i 6.5 timer til forsøket var slutt kl 16.30.

Under kontrollforsøket hvilte forsøkspersonen på sengen hele dagen. Han fikk lov å drikke vann fritt, men ingen mat ble gitt. Et lesestativ var plassert ved sengen slik at han hadde mulighet til å lese. Han kunne høre på musikk, men skulle bevege seg så lite som mulig. Det var ikke tillatt å sove. Under O_2 -opptaks-målingene måtte han ligge helt stille i sengen.

Med tanke på senere studier ble det i alle forsøkene to ganger (kl 12.00 og kl 15.00) gitt en infusjon med glyserol (Fig. 2.1 og Vedlegg III-V). Dette er et ledd

i en metode for å beregne frisettingshastigheten for fettsyrer (Wolfe og medarb., 1990; Carpentier og medarb., 1984; Elia og medarb., 1987; Bahr og medarb., 1990a). Glycerolinfusjonen ble gitt gjennom en venflon satt inn i en underarms-vene. Den totale væskemengde per infusjon var om lag 600 ml med en total mengde infundert glyserol på om lag 32 mmol per infusjon. Glycerolinfusjonsmetoden blir ikke diskutert videre her. Data blir heller ikke presentert. Flere forsøk vil bli gjort, og resultater vil senere bli publisert i fagtidsskrifter. Det er vist at en infusjon av glyserol ikke har noen effekt på den endogene glyserolproduksjonen (Carpentier og medarb., 1984).

I arbeidsforsøket med blokade ble det gitt to propranololinjeksjoner (Inderal injeksjonsvæske 1 mg/ml, Imperial Chemical Industries PLC, Cheshire, England, U.K.). Den ene ble gitt kl 10.00 umiddelbart etter at arbeidet var avsluttet. Den andre fikk forsøkspersonen kl 13.30 (3.5 timer etter arbeid). Propranolol ble gitt langsomt intravenøst over 10-15 min i en dose på 0.10 mg/kg kroppsvekt.

O₂-opptaket ble målt ved at utåndingsluften ble samlet i Douglas-sekker via en ventil med slange. Sekkene var testet for lekkasje. Mellom slangen og sekken var det en kran med stoppeklokke. Oppsamlingen av luft ble startet og stanset ved slutten av en utånding. Oppsamlingstiden ble registrert av stoppeklokken. Volumet av utåndingsluften ble målt i et våtspirometer, og temperaturen på luften i spirometeret ble målt med et termometer. Lufttrykket ble målt med et kvikksølvbarometer. Alle gassvolumer er uttrykt som STPD (standard temperatur, trykk og tørr luft) ut fra forutsetningen om at utåndingsluften i spirometeret var mettet med vanddamp.

Konsentrasjonen av O₂ ble bestemt på en paramagnetisk O₂-analysator (s3A/I, Ametek, Pittsburgh, PA, USA), mens CO₂ ble bestemt på en infrarød CO₂-analysator (CO₂-analysator, Simrad Optronics, Oslo, Norge). Gass-analysatorene ble kalibrert mot gasser av kjente O₂- og CO₂-konsentrasjoner før hver sekk ble tømt. Fire prøver fra hvert forsøk ble også analysert for O₂ og CO₂ på et Scholander gass-analyseapparat (Scholander, 1947) som kontroll (data ikke gitt). Innåndingsluften ble målt til å inneholde 20.90% O₂ og 0.07% CO₂. Ut fra disse opplysningene kunne O₂-opptaket og CO₂-utskillelsen regnes ut.

I hvert eksperiment ble O₂-opptaket målt om morgenen etter 25 min hvile på sengen (*Fig. 2.1*). I kontrollforsøket ble O₂-opptaket målt med jevne mellomrom de tre første timene, men ikke så hyppig som i arbeidsforsøkene. I arbeidsforsøkene ble utåndingsluften samlet fra 12-15, 27-30, 42-45 og 57-60 min etter at arbeidet startet. I tillegg ble utåndingsluften samlet kontinuerlig den første timen etter arbeidets avslutning. Ny sekk ble startet 0, 5, 15, 30 og 45 min etter arbeidets slutt. Både i kontroll- og arbeidsforsøkene ble O₂-opptaket så målt i 15 min eller 30 min hver time resten av hvileperioden.

Hjertefrekvensen ble målt med et EKG-apparat (Diascope DS 521, Simonsen & Weel Medico teknik A/S, Albertslund, Danmark). Apparatet viste hjertefrekvensen digitalt, og verdien ble registrert mot slutten av hver oppfylling av Douglas-sekk (*Fig. 2.1*). Samtidig ble rektaltemperaturen notert ut fra digital

avlesning. Under oppsamlingen av luft ble også blodtrykket registrert kontinuerlig ved at en liten mansjett koblet til en automatisk blodtrykksmåler (2300 FinapresTM, BP Monitor, Ohmeda, Englewood CO, USA) ble festet rundt langfingeren og blåst opp. Blodtrykkssignalet ble tatt ut på en analog skriver (Gould, Ballainvilliers, Frankrike).

Blodprøver ble tatt med 10 ml engangssprøyter (SABRE, Berkshire, England) etter protokollen i Fig. 2.1. Blodet som skulle analyseres for fettsyrer (3-4 ml) ble overført til reagensrør med heparin (3000 IE/ml, NYCOMED, Oslo, Norge). Blodet som skulle analyseres for katekolaminer (omtrent 5 ml) ble overført til reagensrør som inneholdt 100 μ l spesialblanding bestående av EGTA, redusert glutatione og fysiologisk NaCl. Blandingens pH var justert til 7,4 med NaOH (5 M). Alle reagensrør stod på is. Så snart som mulig ble blodet så overført til en kjølesentrifuge (Biofuge 17RS, Heraeus SEPATECH, Osterade, Tyskland) og sentrifugert i 10 min ved 3000 g og 5°C. Plasmaet ble deretter pipettert av, frosset og lagret ved -80°C inntil de kjemiske analysene ble gjort.

2.4 Kjemiske analyser

Fettsyrekonsentrasjonen i plasmaprøvene ble målt enzymatisk ved en metode utarbeidet av Jebens *og medarb.* (1991). Alle prøvene fra samme forsøksperson ble analysert samtidig for å eliminere variasjon som skyldes forskjellige analyseoppsett ("interassay variation"). Det ble målt to paralleller for hver prøve, og gjennomsnittet av de to avlesningene er tatt som mål på fettsyrekonsentrasjonen. Metodens standardvariasjon er om lag 10% ved normalt plasma. Reagensene som ble brukt var enten fra SIGMA Chemical Company (St.Louis, USA) eller fra Boehringer Mannheim GmbH, Biochemica (Mannheim, Tyskland).

Katekolaminkonsentrasjonen i plasmaprøvene ble bestemt ved institusjonen for klinisk farmakologi ved Lunds Universitet i Sverige. Katekolaminkonsentrasjonen ble bestemt ved væskechromatografi (Eriksson & Persson, 1982). Etter en kombinert prøveopparbeiding på BOND ELUT PBA-kolonner og alumina ble katekolaminene separert med reversert-fase HPLC og elektrokjemisk detektor. Analysens standardvariasjon er om lag 20% ved 20 nmol/l og 8% ved 8 nmol/l.

I alle forsøkene ble forsøkspersonen bedt om å forsøke å tømme urinblæren kl 11.00, kl 13.00 og ved forsøkets slutt kl 16.30. Urinvolumet ble notert før urinen ble surgjort til pH 3 ved hjelp av 6 M HCl. Den ble deretter frosset og lagret ved -80°C, inntil den ble analysert for nitrogen ved hjelp av Kjeldahls metode ved Kemicentrum, Lunds Universitet i Sverige.

2.5 Beregninger

2.5.1 EPOC

Det overskytende O₂-opptaket etter fysisk aktivitet (EPOC) er beregnet som forskjellen i O₂-opptaket mellom arbeids- og kontrollforsøkene ved tilsvarende tidspunkt og tidsperioder.

Den langvarige kurvekomponenten av EPOC ble beregnet ved regresjonsanalyse av den gjennomsnittlige EPOC kurven for tidsperioden fra 1 til 6.5 timer etter arbeid, tilpasset som en monoeksponensiell kurve (Expfit, NIH, Bethesda, Maryland, USA): $y = a \cdot e^{-bt}$, der y er EPOC i ml/min og t er tid etter arbeid i timer. Den langvarige kurvekomponenten ble ekstrapolert tilbake til arbeidsslutt ($t=0$), og komponenten ble så beregnet som tidsintegralet av denne kurven. Den hurtige EPOC komponenten ble beregnet som forskjellen mellom total EPOC og den langvarige EPOC komponenten.

2.5.2 ENERGIOMSETNING OG FETTSYREOKSIDERING

Energiomsetningen og energimengden frigjort gjennom FFA-oksidering er beregnet på samme måte som i undersøkelser av Bahr *og medarb.* (1990a) og Elia *og medarb.* (1987).

Den totale energiomsetningen (EO, kJ/min) som inkluderer bidraget fra proteinoksidering, er beregnet i henhold til en modifisert utgave av Weirs formel (Elia & Livesey, 1988):

$$EO = \dot{V}O_2 \cdot (15.480 + 5.550 \cdot R)$$

Her er $\dot{V}O_2$ det gjennomsnittlige O₂-opptaket (ml/min) og R er R-verdien (avgitt CO₂/opptatt O₂). I beregningen forutsettes at R-verdien er lik den virkelige respiratoriske kvotienten RQ (metabolsk dannet CO₂/ metabolsk forbrukt O₂), og altså at kroppslagrene av CO₂ og O₂ var uforandret under målingene (se *kap. 4.3.2*). Konstantene i formelen er fremkommet ved å anta at proteinoksideringen står for 12% av energikostnaden, at RQ for proteinoksidering er 0.835 og at non-protein varmeequivalenten av O₂ er 19.48 kJ/l. Resultatene for energiomsetningen presenteres i W (watt).

Den gjennomsnittlige nitrogenutskillelsen i urinen er brukt for å beregne non-protein R-verdi og non-protein energiomsetning. Non-protein R-verdi (R_{np}) er estimert i henhold til formelen (Ferannini, 1988):

$$R_{np} = \dot{V}CO_{2\ np} / \dot{V}O_{2\ np} = (\dot{V}CO_2 - 4.89 \cdot \dot{U}_N) / (\dot{V}O_2 - 6.04 \cdot \dot{U}_N)$$

Her står $\dot{V}CO_{2\ np}$ for non-protein CO_2 -utskillelse (ml/min), $\dot{V}O_{2\ np}$ er non-protein O_2 -opptak (ml/min), $\dot{V}CO_2$ er CO_2 -utskillelsen (ml/min), $\dot{V}O_2$ er O_2 -opptaket (ml/min) og \dot{U}_N er den gjennomsnittlige nitrogenutskillelsen i urinen (mg/min). Konstantene er fremkommet ved å anta at nitrogenet utgjør 16% av proteinets vekt.

Non-protein energiomsetning (EO_{np} , kJ/min) er estimert i henhold til formelen (Elia & Livesey, 1988):

$$EO_{np} = \dot{V}O_2 \cdot (15.547 + 5.573 \cdot R_{np})$$

Her er konstantene fremkommet fra de støkiometriske likningene for oksideringen av fett og glukose, der det er antatt at dioleyl-palmitoyl glyserol er et typisk triacylglyserol (TAG).

Energien fra fettsyreoksidering forbrukt som prosent av non-protein energiomsetning (F%) er estimert i henhold til formelen (Elia & Livesey, 1988):

$$F\% = 19.502 (1-R_{np}) \cdot 100 / (19.502 (1-R_{np}) + 21.120 (R_{np}-0.7097))$$

Her er 19.502 og 21.120 varmeequivalenten av O_2 (kJ/l) for henholdsvis glykogen og dioleyl-palmitoyl TAG, og 1 og 0.7097 er R-verdiene for glykogen og dioleyl-palmitoyl glyserol-oksidering. Energiequivivalenten av protein ble antatt å være 105 J/mg.

Etter å ha funnet prosent av non-protein energiomsetning som kom fra fettsyreoksidering kunne verdien av energimengden fra fettsyreoksidering (FFAoks, W) regnes ut etter følgende formel:

$$FFAoks = F\% \cdot 100 / EO_{np}$$

2.6 Statistiske metoder

For å teste statistisk effekten av β -blokade på de ulike parametrene, ble det brukt variansanalyse. Til analyseringen ble dataprogrammet SAS benyttet. Nullhypotesen var at responsen med tid var lik uansett om β -blokade ble gitt eller ikke. Hypotesen ble testet ved gjentatt å måle ANOVA ("analysis of variance"). MANOVA ("multiple" ANOVA) deler variasjonskildene opp i deres ulike komponenter, når man antar at komponentene er additive. Modellen som ble brukt kan skrives som

$$y_{ijk} = \mu + b_i + t_j + p_k + e_{ijk}$$

Her er y_{ijk} verdien av den avhengige variable. μ betyr populasjonsgjennomsnittet (overall mean), og det ble spesifisert automatisk. b_i er en fast effekt av i 'te behandling, der $i=1,2$ (1: uten blokade, 2: med blokade). t_j er en fast effekt av

j 'te tid. Det var variende antall klasser av tid (verdier av j) avhengig av hvilken parameter som ble undersøkt. p_k er en tilfeldig effekt av k 'te forsøksperson, der $k=1,2..6$. e_{ijk} er en tilfeldig resteffekt som ble spesifisert automatisk. MANOVA lar så de fikserte og tilfeldige effektene, samt interaksjoner mellom disse, først forklare sin del av resultatene, før det blir avgjort om det er en signifikant forskjell mellom forsøkene som følge av β -blokaden.

Dersom MANOVA avdekket forskjeller mellom forsøkene, ble Student's t -test (énsidig) brukt for å teste når disse forskjellene forekom. Student's t -test er høvelig å bruke når σ (det virkelige populasjons standardavviket) er ukjent og størrelsen på materialet er lite (Wonnacott & Wonnacott, 1977). Nivå for forkastelse av hypotesen ble valgt som $P < 0.05$.

2.7 Forkortelser og presentasjonsmåte

I resultatpresentasjonen og diskusjonskapittelet benyttes UB som forkortelse på arbeidsforsøkene der ingen β -blokade ble utført og MB som forkortelse på arbeidsforsøkene der propranolol ble gitt etter arbeidsslutt. Resultatene er presentert som $\text{gjennomsnitt} \pm \text{SE}$. I figurene vises usikkerheten (SE) som stolper på symbolene. Der SE ikke er vist på symbolene i en figur er SE så liten at den dekkes av symbolene. Dersom ikke annet er angitt er $n=6$. NS er en forkortelse for "ikke signifikant" ("non significant"), og vs. betyr "i forhold til" ("versus").

3.0 Resultater

3.1 Hjerterefrekvens

Etter om lag 30 min hvile ved starten av forsøkene var hjerterefrekvensen 45 ± 2 slag/min i kontrollforsøket, mot 47 ± 2 slag/min i UB og 45 ± 1 slag/min i MB (vs. kontroll, NS i begge tilfeller) (Fig. 3.1). Under arbeidet økte hjerterefrekvensen til 167 ± 4 slag/min i UB og 166 ± 1 slag/min i MB (vs. UB, NS). I hele hvileperioden etter arbeid var hjerterefrekvensen høyere i UB enn i kontrollforsøket ($P < 0.05$). I MB var hjerterefrekvensen høyere enn i kontrollforsøket den første timen etter arbeidet ($P < 0.05$), deretter var det ingen forskjell. Hjerterefrekvensen var høyere i UB i forhold til MB i hele hvileperioden etter arbeidet ($P < 0.0001$).

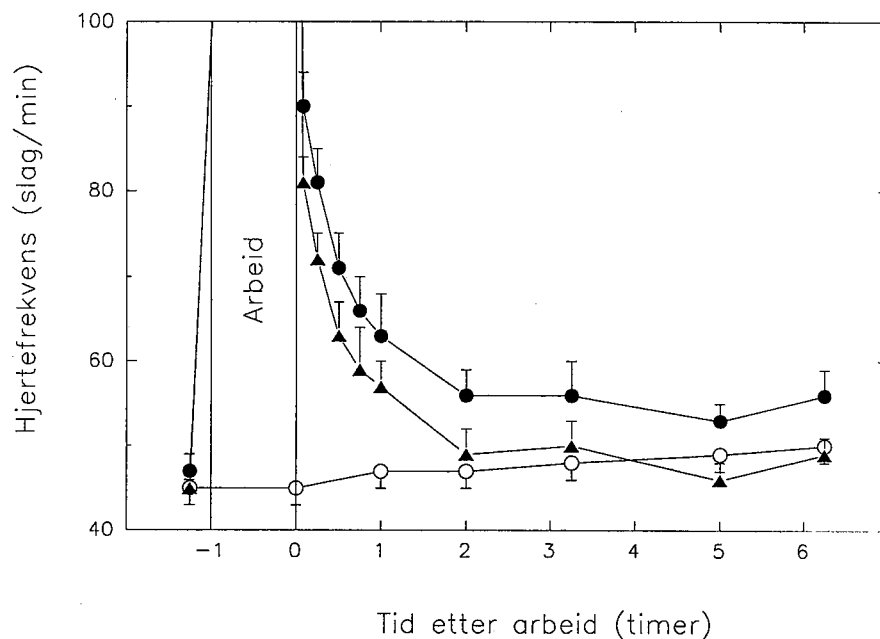


Fig. 3.1: Tidsforløpet av hjerterefrekvensen i kontrollforsøket (O), UB (●) og MB (▲).

3.2 O₂-opptak

Fig. 3.2 viser O₂-opptaket i hvileperioden før og etter arbeidet. Det var ingen forskjell mellom de tre forsøkene i den første hvilemålingen om morgenen før arbeidsstart. Under arbeidet økte O₂-opptaket til et stabilt nivå tilsvarende omtrent 78% av det maksimale O₂-opptaket (se Tab. 2.1). Etter arbeidet falt O₂-opptaket igjen, først hurtig, senere mer langsomt. O₂-opptaket var forhøyet i hele

hvileperioden etter syklingen i UB (vs. kontroll, $P < 0.05$). Ved 6.5 timer etter arbeidet var O_2 -opptaket fremdeles 19 ± 5 ml/min ($\approx 7\%$) høyere enn kontrollverdien ($P < 0.05$). I MB ble det observert en forhøyning i O_2 -opptaket i forhold til hvileforsøket i 2 timer etter arbeid ($P < 0.05$). O_2 -opptaket var dessuten høyere i UB i forhold til MB ved tidspunkt 0.25 time etter arbeidets slutt, samt i perioden 1-5 timer etter arbeidets slutt ($P < 0.05$).

Størrelsen av akkumulert EPOC er vist i Fig. 3.3. Total EPOC (6.5 timer) var 14.4 ± 1.9 l i UB (vs. kontroll, $P < 0.05$). Dette tilsvarer en gjennomsnittlig økning i O_2 -opptaket på 15% i restitusjonsperioden etter arbeidet i forhold til tilsvarende periode i kontrollforsøket. Det var en forskjell i kurveforløp i UB og MB ($P < 0.0001$). I MB var total EPOC 9.5 ± 2.5 l (vs. kontroll, $P < 0.05$). Når β -blokade ble gitt etter arbeidet, ble det altså observert en reduksjon i total EPOC på om lag 35% ($P < 0.05$).

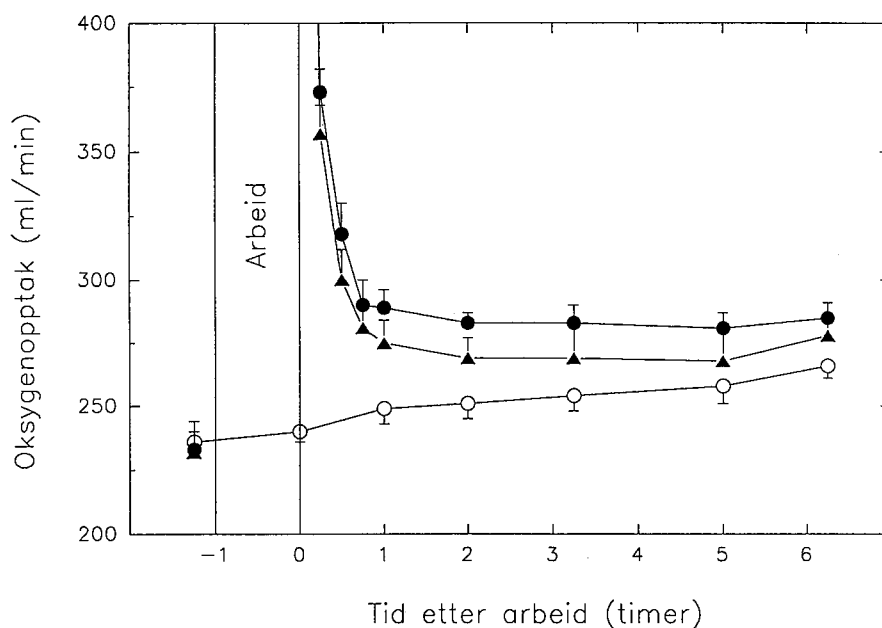


Fig. 3.2: Tidsforløpet av O_2 -opptaket i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲).

En videre analyse av EPOC er vist i Fig. 3.4. Den langvarige kurvekomponenten i UB ble beregnet ved regresjonsanalyse og integrering av EPOC-kurven (se kap. 2.4.1): $y = 46.8 \cdot e^{-0.142 \cdot t}$, der y er EPOC i ml/min og t er tid etter arbeid i timer. Resultatet av denne analysen viser at av en total EPOC på 14.4 l, kan om lag 11.9 l tilskrives den langvarige komponenten og 2.5 l den hurtige komponenten. En lignende analyse ble utført for MB: $y = 28.4 \cdot e^{-0.169 \cdot t}$. Et estimat basert på denne metoden viser at om lag 6.7 l av EPOC kan tilskrives den langvarige kurvekomponenten og 2.8 l den hurtige kurvekomponenten i dette forsøket. Den langvarige kurvekomponenten ble altså nesten halvert når β -blokade ble gitt, mens den kortvarige komponenten var omtrent like stor.

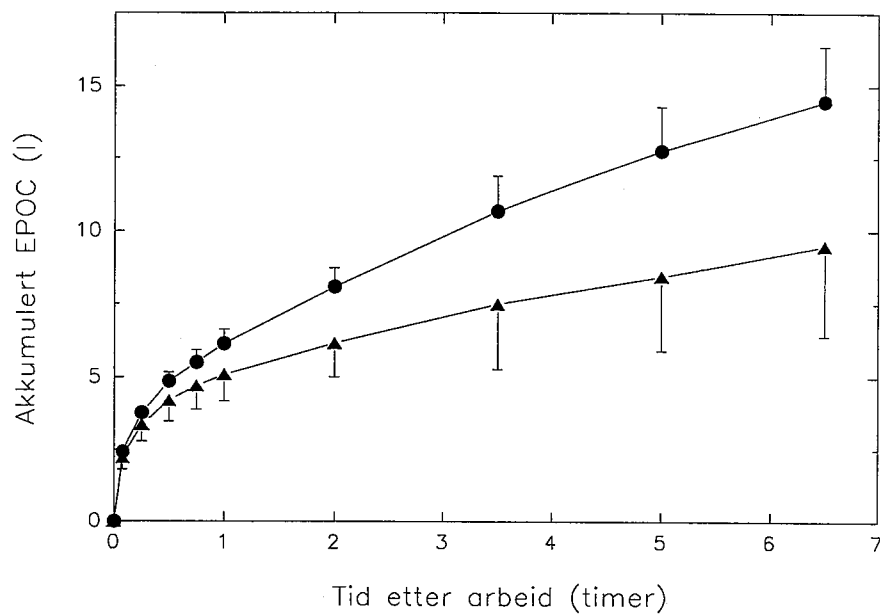


Fig.3.3: Tidsforløpet av akkumulert EPOC i UB (●) og MB (▲).

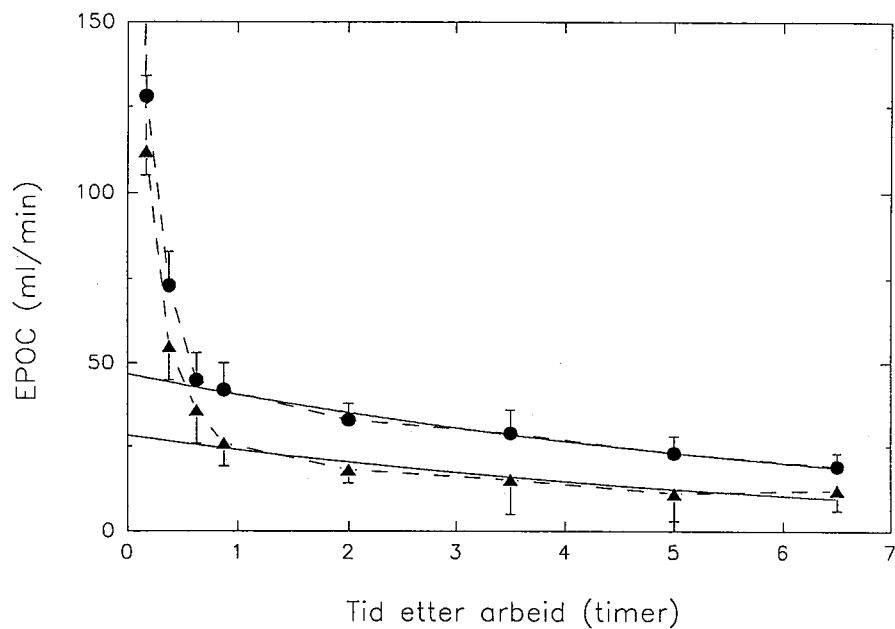


Fig.3.4: Tidsforløpet av EPOC i UB (●) og MB (▲). Heltrukne linjer viser langvarig kurvekomponent.

3.3 R - verdi

Fig. 3.5 viser tidsforløpet av R-verdien. Det var ingen forskjell mellom de tre forsøkene etter 30 min hvile om morgenen. Under arbeidet økte R-verdien over kontrollnivå i begge arbeidsforsøkene, men den falt hurtig etter arbeidets slutt og forble lavere enn kontrollnivå resten av måleperioden ($P < 0.05$). I begge arbeidsforsøkene var fallet i R-verdi tofasisk, med et hurtig fall først, fulgt av en stigning og deretter et nytt fall. R-verdien var lavere i UB enn i MB i hvileperioden etter arbeid, men denne forskjellen var ikke signifikant.

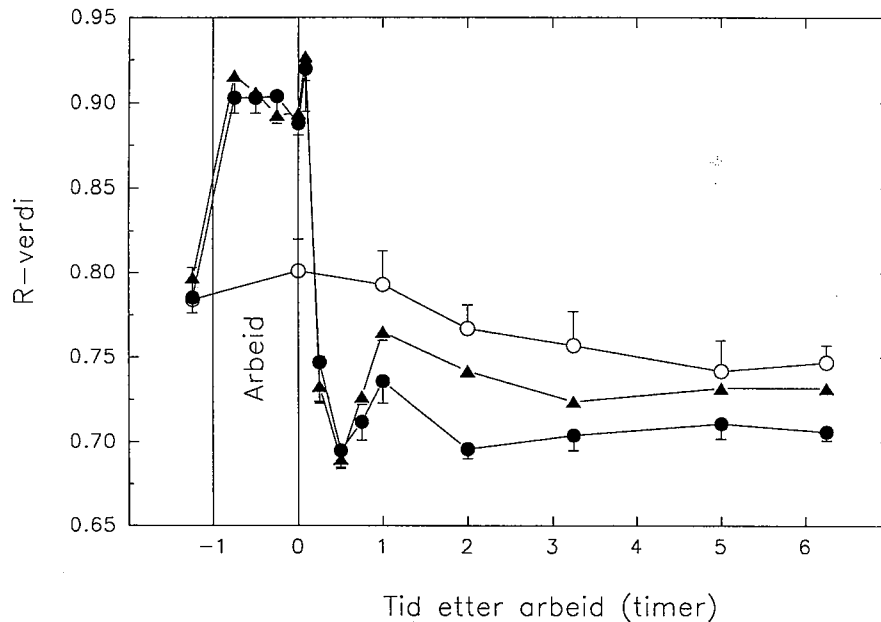


Fig. 3.5: Tidsforløpet av R-verdien i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲).

3.4 Energiomsetning og fettzyreksidering

Den gjennomsnittlige nitrogenutskillelsen i urinen var 7.4 ± 1.0 mg/min i kontrollforsøket mot 8.9 ± 0.6 mg/min og 7.7 ± 0.4 mg/min i henholdsvis UB og MB (vs. kontroll, NS i begge tilfeller). Dette tilsvarer en oksiderings hastighet for protein på henholdsvis 13.0 ± 1.7 W i kontrollforsøket, 15.5 ± 1.7 W i UB (vs. kontroll, NS) og 13.5 ± 1.7 W i MB (vs. kontroll, NS; vs. UB, NS). Dette utgjør 15-16% av den gjennomsnittlige energiomsetningen i kontrollforsøket.

Den totale energiomsetningen ble beregnet i henhold til en modifisert utgave av Weirs formel (se kap.2.5.2). Resultatet av dette vises i Fig. 3.6. Det var ingen forskjell i den gjennomsnittlige energiomsetningen om morgenen i de ulike forsøkene. Under arbeidet økte energiomsetningen 14-15 ganger til verdier opp

i mot 1133 W. Etter arbeidet falt energiomsetningen hurtig, men i UB var den høyere enn i kontrollforsøket i hele hvileperioden etter arbeidet ($P < 0.05$). Etter 6.5 timer var energiomsetningen fremdeles om lag 6% høyere i UB enn i kontrollforsøket. I MB falt energiomsetningen til hvilenivå etter 2 timer.

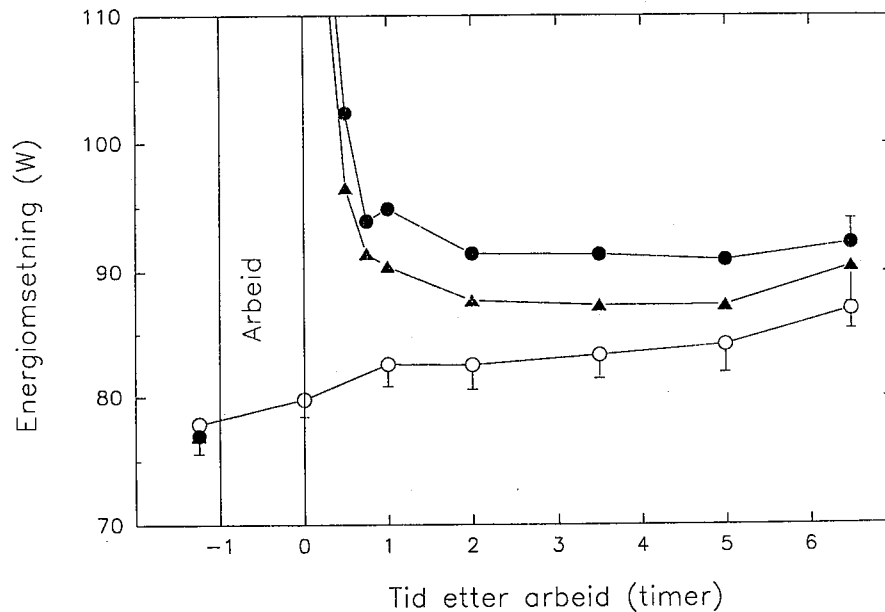


Fig. 3.6: Tidsforløpet av beregnet total energiomsetning i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲).

Den beregnede non-protein R-verdien avvek omtrent ikke fra den målte R-verdien som også omfatter proteinoksidering (se Fig. 3.5). På samme måte var tidsforløpet for beregnet non-protein energiomsetning om lag helt likt tidsforløpet for den totale energiomsetningen (se Fig. 3.6).

I Fig. 3.7 vises hastigheten på FFA-oksideringen beregnet ut fra prosent av non-protein energiomsetning (se kap. 2.5.2). Det var ingen forskjell mellom de ulike forsøkene om morgenen før arbeidet startet. Under arbeidet økte hastigheten 7-8 ganger til verdier rundt 400 W. FFA-oksideringen utgjorde likevel en mindre prosent av den totale energiomsetningen enn under hvile (se Fig. 3.5). Hastigheten av FFA-oksideringen var høyere i UB i hvileperioden etter arbeidet enn i tilsvarende periode i kontrollforsøket ($P < 0.05$). I MB var det ingen forskjell fra kontrollverdiene fra og med 1 time etter arbeidet. Fra og med 0.5 time etter arbeidet og ut hvileperioden var FFA-oksideringen høyere i UB enn i MB ($P < 0.05$).

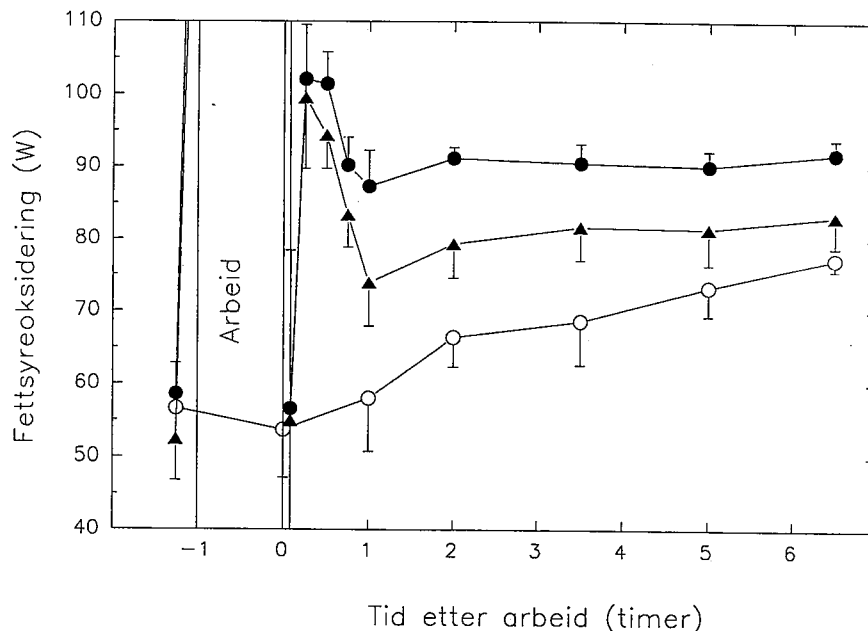


Fig. 3.7: Tidsforløpet av beregnet hastighet av FFA-oksidering i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲).

3.5 Plasma frie fettsyrer (FFA)

Det ble ikke observert noen forskjell i plasma FFA ved første hvilemåling (Fig. 3.8). Under arbeidet økte plasma FFA jevnt, og etter arbeidets slutt økte plasma FFA ytterligere. Etter 5 min hvile var konsentrasjonen 3-4 ganger over kontrollverdiene i begge arbeidsforsøkene (UB: 2.3 ± 0.4 mmol/l, MB: 2.5 ± 0.3 mmol/l). Etter dette falt konsentrasjonen av FFA gradvis i løpet av den første timen, for så å stige igjen. I UB var plasma FFA høyere enn i kontrollforsøket i hele hvileperioden etter arbeidet ($P < 0.05$). I MB var plasma FFA høyere enn i kontrollforsøket fra og med 2 timer og ut hvileperioden ($P < 0.05$). Det ble funnet en forskjell mellom kurveforløpet i UB og MB ($P < 0.0016$), med verdiene i UB høyere enn i MB fra og med 30 min og ut hvileperioden ($P < 0.05$), bortsett fra ved tid 4.50 og 5.75 timer etter arbeid.

3.6 Plasma katekolaminkonsentrasjon

Det var ingen forskjell i den første hvileverdien for noradrenalin-konsentrasjonen i plasma mellom de ulike forsøkene (se Fig. 3.9). Ved avslutningen av arbeidet var noradrenalin-konsentrasjonen i plasma økt 15-17 ganger, til verdier opp mot 18-19 nmol/l. Etter dette falt konsentrasjonen hurtig, og den var økt i forhold til kontrollforsøket til og med 1 time etter arbeidsslutt både i UB og MB ($P < 0.05$). Det var ingen forskjell mellom noradrenalinverdiene i UB og MB i hvileperioden etter arbeidet.

Adrenalin-konsentrasjonen i plasma hadde et lignende forløp som noradrenalin-konsentrasjonen. Under arbeidet økte verdiene til 2.9 ± 0.6 nmol/l i UB (vs. kontroll, $P < 0.05$) og 2.7 ± 0.5 nmol/l i MB (vs. kontroll, $P < 0.05$; vs. UB, NS). Ved de senere prøvetidspunktene etter arbeid hadde de fleste av forsøkspersonene plasma adrenalin-konsentrasjoner under deteksjonsgrensen for analysemetoden (0.30 nmol/l). Det er derfor ikke mulig å sammenligne de ulike eksperimentene ved disse tidspunktene.

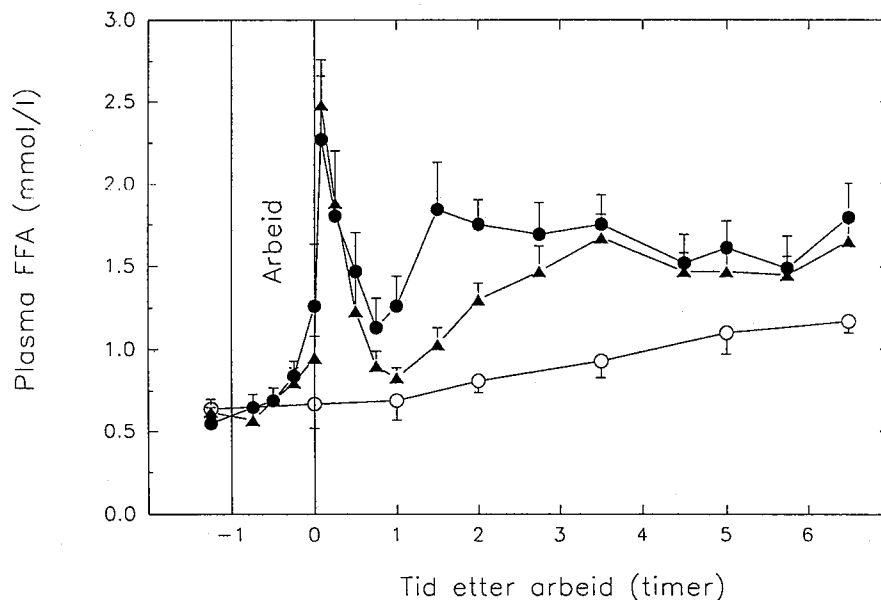


Fig. 3.8: Tidsforløpet av FFA-konsentrasjonen i plasma i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲). I UB er $n=5$ ved tid 0.08, 0.25 og 2.75 timer. I MB er $n=5$ ved tid 2.00 og 3.50 timer.

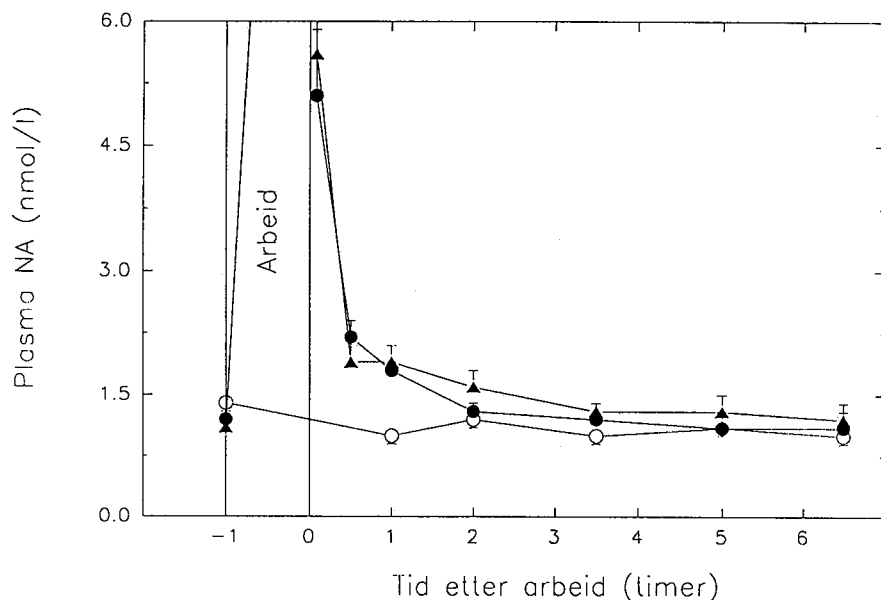


Fig. 3.9: Tidsforløpet av noradrenalin-konsentrasjonen i plasma i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲).

3.7 Lungeventilasjon

Det var ingen forskjell i lungeventilasjonen mellom de tre forsøkene ved den første målingen om morgenen (Fig. 3.10). Under arbeidet økte ventilasjonen til 79 ± 6 l/min i UB (vs. kontroll, $P < 0.05$) og 81 ± 4 l/min i MB (vs. kontroll, $P < 0.05$; vs. UB, NS). I UB var ventilasjonen forhøyet i forhold til kontrollforsøket i 3.5 timer etter arbeidet ($P < 0.05$), bortsett fra ved tidspunkt 45 min etter arbeidet. I MB var ventilasjonen økt i forhold til kontrollforsøket bare i de første 15 min etter arbeidet ($P < 0.05$). Det var ingen forskjell mellom de to arbeidsforsøkene.

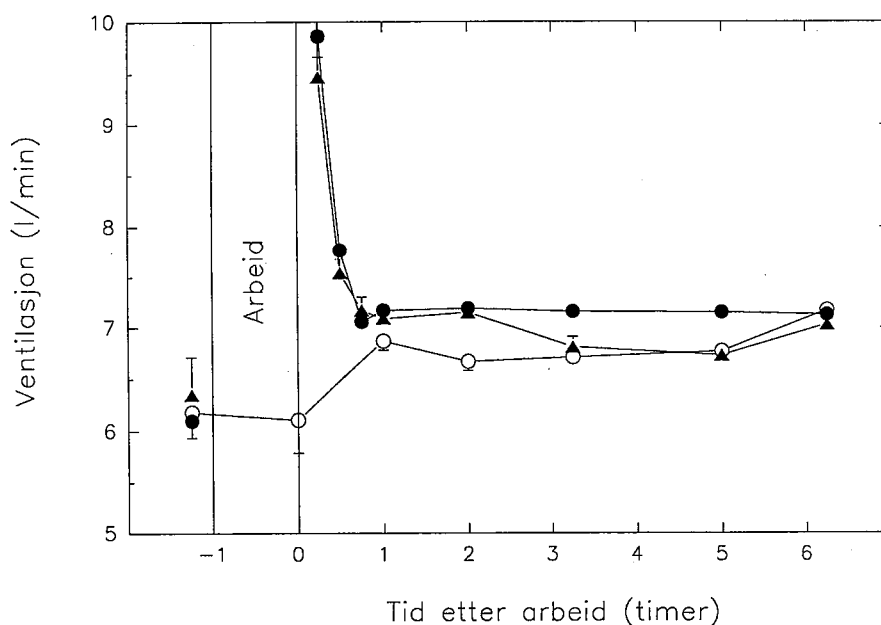


Fig. 3.10: Tidsforløpet av ventilasjonen i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲).

3.8 Rektaltemperatur

Morgentemperaturen (Fig. 3.11) var $36.5 \pm 0.05^\circ\text{C}$ i kontrollforsøket, $36.5 \pm 0.04^\circ\text{C}$ i UB (vs. kontroll, NS) og $36.6 \pm 0.07^\circ\text{C}$ i MB (vs. kontroll, NS). Under syklingen økte temperaturen med 2.4°C i begge arbeidsforsøkene (vs. kontroll, $P < 0.05$). Etter arbeidet falt temperaturen hurtig. I UB var temperaturen høyere enn kontrollverdiene til og med 1 time etter arbeidet ($P < 0.05$), for så å være lavere til og med 3.5 timer etter arbeidet ($P < 0.05$). I MB var rektaltemperaturen høyere enn kontrollverdiene det meste av måleperioden ($P < 0.05$ til og med 3.5 timer etter arbeidsslutt). Rektaltemperaturen var derfor høyere i restitusjonsfasen i MB i forhold til UB ($P < 0.0001$).

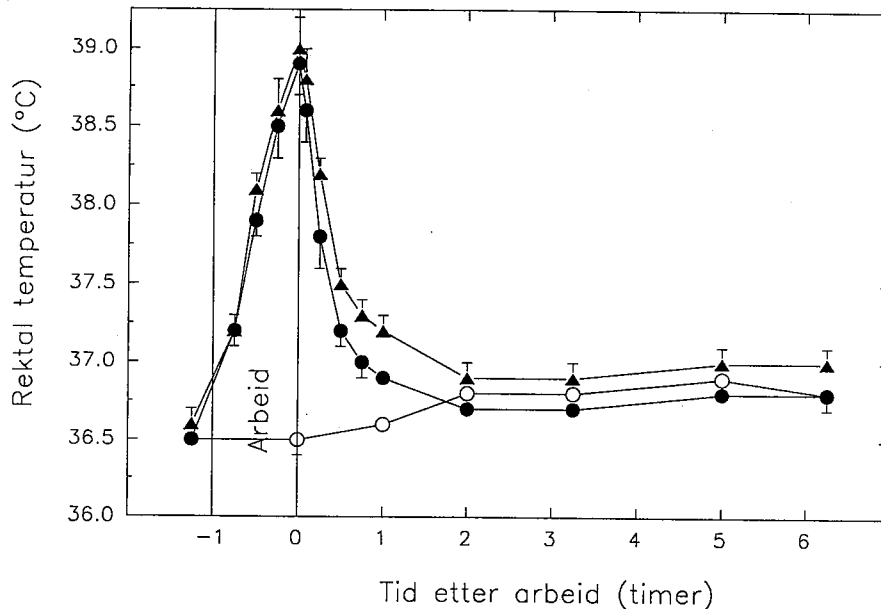


Fig. 3.11: Tidsforløpet av rektaltemperaturen i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲).

3.9 Blodtrykk

Verken det systoliske, det diastoliske eller middel (diastolisk + $\frac{1}{3}$ (systolisk - diastolisk)) blodtrykket viste noen forskjell mellom de tre forsøkene ved første måling (Fig. 3.12-3.14). Under selve arbeidet ble ikke blodtrykket målt, men 15 min etter arbeidet var både systoliske, diastoliske og middel verdier falt til under kontrollnivå i begge arbeidsforsøkene ($P < 0.05$).

I UB lå det systoliske trykket stort sett under kontrollnivå resten av forsøket ($P < 0.05$ fra 3.5-6.5 timer). Lignende forløp kunne sees for det diastoliske trykket (vs. kontroll, $P < 0.05$ ved 2 timer, resten NS) og dermed også for middel blodtrykk (vs. kontroll, $P < 0.05$ til og med 5 timer).

I MB var det systoliske blodtrykket lavere enn i kontrollforsøket i hele hvileperioden etter syklingen ($P < 0.05$). Det diastoliske trykket lå også stort sett lavere enn i kontrollforsøket i denne perioden, slik at middel blodtrykket var lavere enn i kontrollforsøket i hele perioden etter arbeid ($P < 0.05$).

Ser man de to arbeidsforsøkene i forhold til hverandre, var det systoliske og middel blodtrykket høyere i UB til og med 1 time etter arbeidets slutt (vs. MB, $P < 0.05$), mens det diastoliske blodtrykket var høyere i UB i hele hvileperioden etter arbeid ($P < 0.0257$).

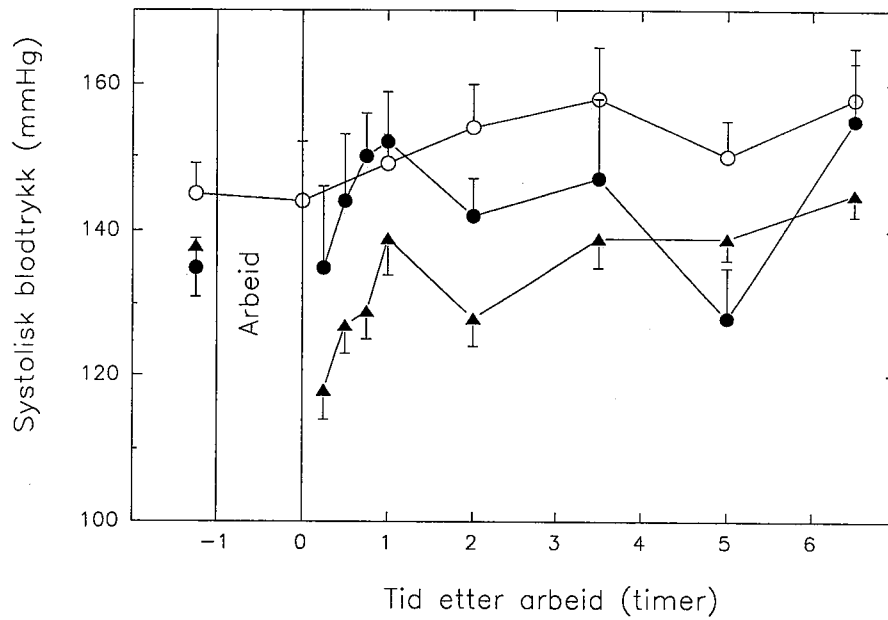


Fig.3.12: Tidsforløpet av det systoliske blodtrykket i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲). I kontrollforsøket er n=5 ved tid -1.25 timer. I UB er n=5 ved tid 1.00, 2.00 og 6.50 timer. I MB er n=5 ved tid 2.00, 3.50 og 6.50 timer.

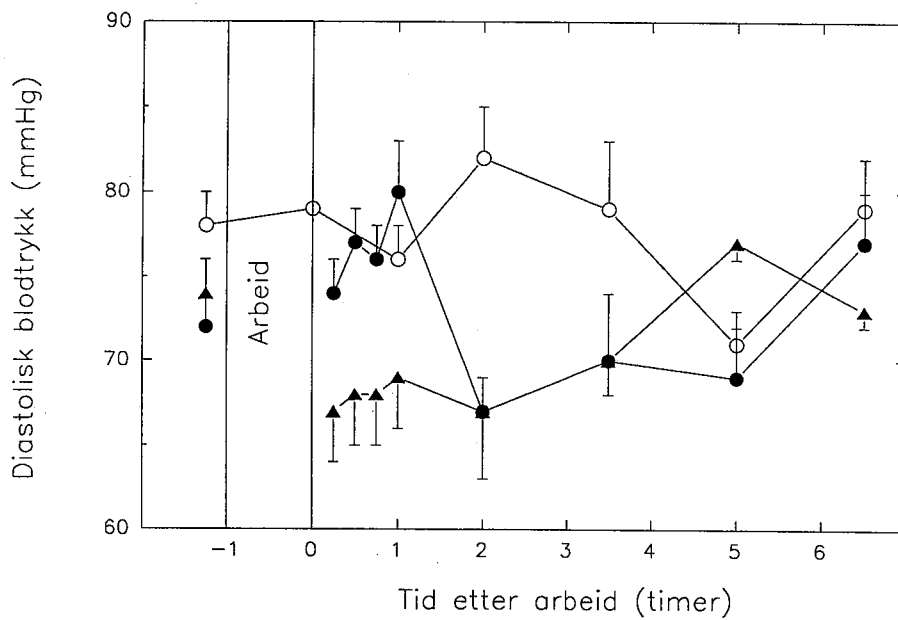


Fig.3.13: Tidsforløpet av det diastoliske blodtrykket i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲). I kontrollforsøket er n=5 ved tid -1.25 timer. I UB er n=5 ved tid 1.00, 2.00 og 6.50 timer. I MB er n=4 ved tid 5.00 timer og n=5 ved tid 2.00, 3.50 og 6.50 timer.

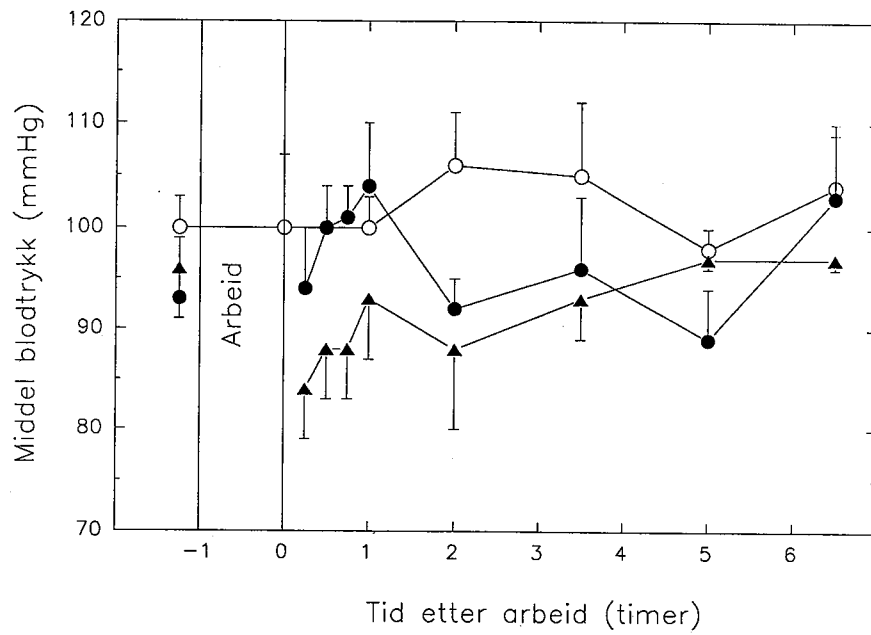


Fig.3.14: Tidsforløpet av middel blodtrykket i kontrollforsøket (○), UB (●) og MB (▲). I kontrollforsøket er n=5 ved tid -1.25 time. I UB er n=5 ved tid 1.00, 2.00 og 6.50 timer. I MB er n=5 ved tid 2.00, 3.50 og 6.50 timer.

4.0 Diskusjon

Hovedfunnet i denne undersøkelsen er at propranolol, en ikke-selektiv β -adrenerg blokker, reduserer varigheten og størrelsen av det forhøyede O_2 -opptaket etter arbeid (EPOC). Mens O_2 -opptaket var forhøyet i hele observasjonsperioden (6.5 timer) etter arbeidet når ingen β -blokkade ble gitt, varte forskjellen bare 2 timer når propranolol ble gitt etter arbeidet. Total EPOC ble redusert med om lag 35% og den langvarige komponenten av EPOC ble nesten halvert når det β -adrenerge systemet ble blokkert etter arbeidet. Katekolaminkonsentrasjonen i plasma var derimot bare forhøyet i 1 time etter syklingen i begge arbeidsforsøkene.

4.1 Metodiske betraktninger

Det er helt grunnleggende for resultatene i denne oppgaven at β -blokaden har vært effektiv. β -blokadens dose (0.10 mg/kg kroppsvekt i 3.5 timers intervall) ble fastsatt i samråd med farmakologisk ekspertise (Kent Forsén, ICI Pharma, Göteborg, personlig meddelelse). En β -blokkers effektivitet kontrolleres ofte ved at virkningen på den maksimale hjertefrekvensen under arbeid undersøkes (Cruickshank & Prichard, 1990). Denne skal bli kraftig nedsatt, dersom β -blokaden er fullstendig. I disse forsøkene ble β -blokkeren gitt etter arbeidets slutt, mens forsøkspersonene skulle hvile fullstendig. Vi kunne derfor ikke bruke denne målemetoden. Imidlertid var registreringen av hjertefrekvensen i hvile en viktig indikasjon på at β -blokaden var effektiv. I UB var hjertefrekvensen høyere enn i kontrollforsøket i hele måleperioden etter arbeidet (se *Fig. 3.1*). I MB falt derimot hjertefrekvensen tilbake til kontrollnivå allerede etter 1 time. Det tyder på at hjertets β -reseptorer var blokkerte, slik at katekolaminene ikke fikk virke gjennom disse.

Det er av betydning hvor lang tid det tar etter injeksjonen før det er full effekt av propranolol. Dette er viktig for å kunne bestemme om begge de to komponentene av EPOC påvirkes av β -blokaden. Det er vist at det etter oral administrering av propranolol tar 1-3 timer før man når maksimale blodkonsentrasjoner (Cruickshank & Prichard, 1990). Når propranolol gis intravenøst unngår man tiden det tar for absorpsjon fra tarmen, samt presystemisk eliminering i leveren. Propranolol er dessuten svært fettløselig, slik at det distribueres hurtig rundt i kroppen etter en injeksjon. Propranolol ble gitt umiddelbart etter arbeidet, og hjertefrekvensen indikerer at det også er en påvirkning på den kortvarige komponenten. Colart og Shand (1970) fant en maksimal effekt på hjertefrekvensen både under hvile og arbeid allerede 15 min etter intravenøs administrering av propranolol. Dosen de brukte (0.3 mg/kg kroppsvekt) var imidlertid noe høyere enn det som ble brukt i denne undersøkelsen.

Halveringstiden for propranolol i plasma er litt over 3 timer når det gis oralt, og noe mindre dersom det gis intravenøst (Cruickshank & Prichard, 1990). Studier tyder videre på at halveringstiden kan nedsettes noe etter forutgående fysisk aktivitet (Cruickshank & Prichard, 1990). Imidlertid er den farmakologiske effekten av β -blokade lengre enn hva som kan forutsies utifra blodkonsentrasjonen. Farmakodynamisk halveringstid kan altså være lengre enn plasma halveringstiden. Under den siste fasen av elimineringen faller blodkonsentrasjonen eksponensielt, mens effektiviteten avtar lineært med tiden (Cruickshank & Prichard, 1990). Dermed vil blodkonsentrasjonen ikke nødvendigvis reflektere konsentrasjonen av β -blokker ved reseptorsetene. I denne undersøkelsen ble propranolol gitt i 3.5 timers intervall. Plasmakonsentrasjonen av β -blokker ble ikke målt, men ut ifra det foregående skulle dette være nok til å opprettholde full effekt under hele forsøket.

Det ble brukt en monoeksponensiell modell for å estimere størrelsen av de to ulike komponentene av EPOC (se *Fig. 3.4*). Selv om det var avvik fra kurven, var disse ikke store (Residualvariansen for UB var 2.45 ml/min og for MB 5.83 ml/min). Det er dermed ikke noen grov forenkling å bruke en eksponensiell modell. Denne modellen er en grei empirisk-matematisk modell, på den måten at dataene stort sett passer fint inn i modellen, i tillegg til at den er lett å håndtere matematisk. En eksponensiell modell sier at noe dør ut med tiden, og $dy/dt/Y =$ konstant. I fysikken og biologien er slike modeller vanlige. Ofte er det en klar årsakssammenheng bak dem, selv om ikke en slik sammenheng er påvist i denne oppgaven.

På grunn av variasjon i hvile O_2 -opptak er mulighetene for å oppdage små forandringer i O_2 -opptak etter arbeid begrenset. Bahr (1991) har estimert deteksjonsgrensen for metoden ved å måle postabsorptiv hvile O_2 -opptak om morgenen hos 6 forsøkspersoner ved 9 ulike tilfeller. Han fant en variasjonskoeffisient på $< 6\%$. De samme forsøkspersonene deltok også i to kontrollstudier der de hvilte uten matinntak i $5\frac{1}{2}$ timer. O_2 -opptaket ble målt gjentatte ganger i løpet av forsøkene, og den samme variasjonskoeffisienten på $< 6\%$ ble funnet.

Det ble i denne undersøkelsen lagt vekt på å kontrollere for alle faktorer som kan tenkes å påvirke stoffskiftet. Forsøkspersonene ble bedt om ikke å delta i fysisk aktivitet de to siste dagene før hvert forsøk. De ble bedt om å spise som normalt de siste dagene forut for hvert forsøk. Snus, skrå, alkohol og tobakk var ikke lovlig det siste døgnet før hvert forsøk, og forsøkspersonene måtte dessuten faste fra kl 22.00 kvelden i forveien og inntil forsøket var over. De ble gjort godt kjent med utstyr, lokaler og fremgangsmåter på forhånd for å motvirke spenning og nervøsitet under forsøkene. For å eliminere en eventuell effekt av tilvenning til forsøkssituasjonen, ble forsøkene utført i en randomisert rekkefølge for de ulike forsøkspersonene. På denne måten ble protokollen forsøkt lagt opp slik at det virkelig var arbeidets og β -blokadens effekt på O_2 -opptaket som ble målt. Det konkluderes derfor med at det er en kurvet nedgang i O_2 -opptaket etter arbeid, og etter β -blokade er den langvarige EPOC-komponenten mindre enn 6% av hvile O_2 -opptaket, eller om lag 15 ml/min. Derimot var O_2 -opptaket signifikant forhøyet

i hele måleperioden etter arbeidet i forsøket uten β -blokade. Den gjennomsnittlige økningen var om lag 15%.

Bouchard *og medarb.* (1989) har funnet at 40% av de individuelle forskjellene i basalmetabolismen er genotypeavhengige. Disse resultatene er i overensstemmelse med observasjoner gjort av Bogardus *og medarb.* (1986) som fant en familiær likhet i hvilemetabolismen. I denne undersøkelsen var hver forsøksperson sin egen kontroll. Målingene ble også foretatt ved de samme tidspunktene utover dagen i de ulike forsøkene for å unngå feil som følge av døgnvariasjoner. Vi ser da også at O_2 -opptaket stiger noe utover dagen i hvileforsøket (*Fig. 3.2*), slik at det ville gitt et galt bilde dersom kun én kontrollmåling om morgenen var blitt tatt som mål på hvilemetabolismen.

Det kan hevdes at siden det ikke er utført hvileforsøk med β -blokade, kan det tenkes at en del av den målte reduksjonen av EPOC i MB heller skyldes en generell reduksjon av hvilemetabolismen og ikke en påvirkning på mekanismer som er involvert i EPOC. Gullestad *og medarb.* (1992) har undersøkt effekten av både kronisk og akutt β -blokade (propranolol) på hvilestoffskiftet. Åtte kvinner og syv menn deltok i undersøkelsen. O_2 -opptaket ble målt i 10 min eller mer etter minst 30 min hvile, og det ble ikke funnet noen forskjell mellom O_2 -opptaket i en placebosituasjon sammenlignet med når forsøkspersonene var akutt eller kronisk β -blokkerte. En β -blokade synes dermed å ha liten og ingen betydning for hvilestoffskiftet. Dette er trolig fordi den sympatiske aktiviteten er lav i en hvilesituasjon.

4.2 Størrelsen av EPOC-komponenter

Fysisk arbeid setter i gang en rekke prosesser i kroppen. Det er tydelig at andre vev enn muskler også må være involvert, siden den målte EPOC for hele kroppen er mye større enn det som kan forklares av lokale prosesser i arbeidende muskulatur (Bangsbo *og medarb.*, 1990).

Nyere studier har vist at det etter langvarig utmattende arbeid er en langvarig økning i O_2 -opptaket som kan vare i 12 timer eller mer (Bahr *og medarb.*, 1987; Bahr & Sejersted, 1991a; Gore & Withers, 1990; Mæhlum *og medarb.*, 1986). EPOC har som nevnt (*kap. 1.3*) trolig ingen langvarig komponent dersom ikke arbeidsintensiteten medfører et O_2 -opptak på over 50% av det maksimale O_2 -opptaket (Bahr & Sejersted, 1991a). Tidligere studier har vist at arbeidet som ble valgt i denne undersøkelsen (60 min på en intensitet som tilsvarte 75-80% av det maksimale O_2 -opptaket), skulle føre til en langvarig EPOC-komponent (Bahr *og medarb.*, 1987; Bahr & Sejersted, 1991a). Arbeidet var omtrent utmattende for forsøkspersonene. Resultatene i UB viste da også at EPOC hadde en langvarig komponent, omtrent slik som forutsett ut fra tidligere undersøkelser ved STAMI (se *Fig. 3.2-3.4*).

Som nevnt var O₂-opptaket i UB i gjennomsnitt omtrent 15% over hvile kontrollverdiene for hele måleperioden etter arbeidet. Dette kan sammenlignes med andre studier der lignende protokoller er brukt. Mæhlum og medarb. (1986) fant en gjennomsnittlig økning i O₂-opptaket på 14% over basalnivå i en observasjonsperiode på 12 timer etter 80 min sykling på en arbeidsintensitet tilsvarende om lag 70% av det maksimale O₂-opptaket. Bahr og medarb. (1987) fant det samme ved en lik arbeidsprotokoll.

I MB ble total EPOC over en periode på 6.5 timer redusert med om lag 1/3. Dette skyldtes hovedsakelig en halvering av den langvarige EPOC-komponenten. En hemmende virkning av β -adrenerg blokade på O₂-gjelden målt den første timen etter arbeid, er tidligere vist hos hunder (Cain, 1971). Hundene fikk imidlertid β -blokade før arbeidet startet.

4.3 β -blokadens effekt på den kortvarige EPOC-komponenten

Som i andre undersøkelser (deVries & Gray, 1962; Hermansen og medarb., 1984; Brehm & Gutin, 1986; Bahr og medarb., 1990a; Mæhlum og medarb., 1986) er EPOC størst rett etter arbeidsslutt i begge arbeidsforsøkene (Fig. 3.2). I denne perioden skjer en gjenoppbygging av O₂-lagrene i blod og muskler, ATP- og kreatinfosfatlagrene fornyes, og noe av laktatmengden som er dannet under arbeid, resyntetiseres til glykogen. Det vil også være en økning i O₂-opptaket som følge av en høyere hjertefrekvens og en økt ventilasjon (Bahr, 1991; Gaesser & Brooks, 1984; Hermansen og medarb., 1984; Bangsbo og medarb., 1990).

Denne undersøkelsen viser at den hurtige EPOC-komponenten er liten (2.5-3.0 l), og at den i stor grad synes å være upåvirket av β -blokade. Det kan imidlertid tenkes at det har tatt 15-30 min etter at arbeidet var slutt og propranolol ble administrert til β -blokaden var fullstendig (se kap. 4.1), slik at dette delvis kan forklare β -blokadens manglende effekt på den kortvarige EPOC-komponenten. Av de ovenfor nevnte prosessene ble hjertefrekvensen og ventilasjonen målt, og begge prosessene ble redusert av β -blokade (se Fig. 3.1 og Fig. 3.10). Rektaltemperaturen ble også målt, og det ble observert en forhøyet rektaltemperatur i MB (se Fig. 3.11). Vi skal gå litt nærmere inn på hver av disse prosessene.

4.3.1 SIRKULASJON

Som nevnt (kap. 4.1), ble det målt en økt hjertefrekvens i hele hvileperioden i UB, mens injeksjon av propranolol fikk hjertefrekvensen til å falle til hvilenivå i løpet av et par timer (Fig. 3.1).

Flere tidligere undersøkelser (Bahr og medarb., 1990b; Mæhlum og medarb., 1986) har vist at hjertefrekvensen kan være en god indikator på EPOC. Hjertet stimuleres til å levere mer blod dersom kroppen er i behov av ekstra O₂ til andre

prosesser i tiden etter et arbeid. En økning i hjertefrekvensen vil så i seg selv føre til en økt energikostnad. Denne svarer imidlertid bare til et O₂-opptak på mindre enn 0.3 l i løpet av den første timen etter et utmattende arbeid (Bahr, 1991).

Katekolaminer vil øke både hjertefrekvensen og slagkraften til hjertet (Guyton, 1986). Sympatisk stimulering og sirkulerende katekolaminer virker på β-reseptorene i sinusknuten og akselererer depolariseringen av denne. Videre vil ledningshastigheten øke og refraktærperioden bli kortere. Også de vanlige muskelcellene i hjertet har kortere refraktærperiode ved stimulering av katekolaminer. De vil dessuten utvikle større kraft slik at slagvolumet øker. Ved β-blokade hindres stimuleringen, og hjertefrekvens og slagvolum faller tilbake til hvileverdier.

Også målingene av blodtrykket tyder på at β-blokaden reduserte hjertets kontraktilitet. β-blokaden førte til en signifikant reduksjon i det systoliske trykket den første timen etter arbeidet (*Fig. 3.12*). Det er vist at dersom den sympatiske aktiviteten er høy, vil propranolol gitt intravenøst føre til et fall i systolisk, diastolisk og dermed også middel blodtrykk (Cruickshank & Prichard, 1990). Dette kan trolig forklare blodtrykksresultatene i denne oppgaven (*Fig. 3.12-3.14*), selv om det ikke er helt entydig. Ved en del tidspunkter mangler noen registreringer, slik at blodtrykksresultatene er usikre.

Da energikostnaden forbundet med økt sirkulasjon den første timen etter arbeid er liten, vil β-blokadens hemmende virkning på sirkulasjonen kun innvirke lite på den hurtige EPOC-komponenten.

4.3.2 VENTILASJON

Bortsett fra ved tidspunkt 0.75 time etter arbeidet, var ventilasjonen signifikant forhøyet i forhold til kontrollnivået til og med 3.5 timer etter arbeidsslutt i UB (*Fig. 3.10*). I MB var det ingen signifikant forskjell fra kontrollnivået etter 15 min hvile etter arbeidet.

En økning i ventilasjonen etter et fysisk arbeid er også funnet i andre undersøkelser (Bahr, 1991). Det kan tenkes at stimuleringen av ventilasjonen opprettholdes en tid for at kroppens O₂-behov skal bli dekket. En økt ventilasjon vil så i sin tur også koste ekstra energi. Energiforbruket forbundet med dette er imidlertid også svært liten, svarende til et O₂-opptak på mindre enn 0.1 l over den første timen etter et intenst utmattende arbeid (Bahr, 1991).

Det er vist at noradrenalin og adrenalin stimulerer ventilasjonen hos mennesker (Cruickshank & Prichard, 1990). Katekolaminene vil øke minuttventilasjonen og CO₂-produksjonen og senke alveolær pCO₂. Katekolaminene stimulerer også β-reseptorer i bronkiene, noe som fører til en dilatasjon.

Effektene av katekolaminstimulering av ventilasjonen blokkeres av propranolol, muligens gjennom en hemmende virkning både på den perifere og sentrale

kontrollen av respirasjonen (deaktivering av kjemoreseptorer) (Cruickshank & Prichard, 1990). Da energikostnaden forbundet med den økte ventilasjonen etter arbeidet er liten, er også virkningen av β -blokade på stoffskiftet gjennom en nedsettelse av ventilasjonen liten.

4.3.3 REKTALTEMPERATUR

Det er foreslått at en økt kroppstemperatur er en av de viktigste mekanismene bak EPOC (Gaesser & Brooks, 1984). Hagberg *og medarb.* (1980) mente at temperatursens Q_{10} -effekt på metabolismen kunne svare for en stor del av den mer langvarige komponenten av EPOC. Som flere andre undersøkelser (Bahr *og medarb.*, 1987; Bahr & Sejersted, 1991a; Chad & Wenger, 1988; Chad & Wenger, 1985; Mæhlum *og medarb.*, 1986) viste derimot også disse forsøkene at temperaturen faller hurtig tilbake til utgangsnivået igjen etter at arbeidet er avsluttet (se *Fig. 3.11*). Uten propranolol tok det bare 1 time før temperaturen var tilbake til kontrollnivået. Etter dette var rektaltemperaturen signifikant lavere enn i kontrollsituasjonen til og med 3.5 timer etter arbeid, noe som, sett ut fra Q_{10} -effekten, gir et negativt bidrag til EPOC.

Det kan diskuteres hva som er årsak og virkning i sammenhengen mellom O_2 -opptaket og temperaturen. Arbeidet fører til et økt stoffskifte, og det øker i sin tur frigjøringen av varme. Det er derfor naturlig at temperaturen og O_2 -opptaket har sammenfallende tidsforløp i en del undersøkelser. Gaesser og Brooks (1984) har imidlertid foreslått at en økning i temperaturen nedsetter koblings effektiviteten i mitokondriene. Dersom dette skulle være riktig må en større O_2 -mengde tas opp for at samme mengde ATP skal dannes. Det kan tenkes at forskjeller i miljøfaktorer som innvirker på mulighetene for varmeavgivelse, f.eks. romtemperaturen, kan forklare forskjeller i temperaturforløpet i denne undersøkelsen sammenlignet med andre.

I MB var kroppstemperaturen signifikant høyere enn hvileverdiene til og med 3.5 timer etter arbeidet. Barnard og Merle (1969), samt Cain (1971) observerte en lignende økning i hvile rektaltemperatur hos hunder. I begge disse undersøkelsene var det propranolol som ble brukt som blokkerende stoff, og ingen av dem finner en forklaring på dette fenomenet. Det er imidlertid vist at propranolol reduserer blodgjennomstrømmingen i huden (Cruickshank & Prichard, 1990). Dette kan hindre varmeavgivelse og dermed føre til en høyere rektaltemperatur.

Selv om det skulle være slik at en økt temperatur fører til et høyere stoffskifte, er det klart at β -blokadens virkning på stoffskiftet i denne undersøkelsen ikke kan forklares med en nedsettelse av temperaturen.

4.4 β -blokadens effekt på den langvarige EPOC-komponenten

I MB ble det signifikant forhøyede O_2 -opptaket borte etter 2 timer (*Fig. 3.2*). En β -blokade vil altså redusere den langvarige EPOC-komponenten. Resultatene viser da også at akkumulert EPOC økte utover hele dagen i UB, mens det ikke var noen særlig økning ut over 1 time etter arbeidsslutt i MB (*Fig. 3.3*). Dekomponering av EPOC viste at den langvarige komponenten ble omtrent halvert når katekolaminene ikke fikk virke (*Fig. 3.4*).

Den beregnede totale energiomsetningen viste et godt samsvar med O_2 -opptaket (*Fig. 3.6*). I UB var energiomsetningen forhøyet i hele hvileperioden etter arbeidet, mens den signifikante økningen ble borte etter 2 timers hvile i MB.

Den metabolske forklaringen bak den langvarige komponenten av EPOC er mindre klar, siden de fleste prosessene som hittil er nevnt er begrenset til de første få minuttene eller timene etter et arbeid. Mer utmattende arbeid fremmer tydeligvis andre energikrevende prosesser som vedvarer i mange timer etter arbeidets slutt. Bangsbo og medarb. (1990) har nylig vist at det er et stor uforklart O_2 -opptak etter de første 1-2 timene etter arbeid i funksjonell, isolert human quadriceps muskel. Det er ikke kjent om den langvarige EPOC-komponenten bare forårsakes av en økning i prosesser som også er tilstede i hvile uten forutgående arbeid, eller om det også kommer nye energikrevende prosesser til.

4.4.1 UOVERENSSTEMMELSE MELLOM PLASMA KATEKOLAMINKONSENTRASJON OG EFFEKT AV β -BLOKADE

Det er blitt foreslått at katekolaminer kan være sentrale for den langvarige EPOC-komponenten. Arbeid ved høye intensiteter resulterer i aktivering av det sympatiske nervesystemet. Det er i flere undersøkelser funnet økte konsentrasjoner av katekolaminer i plasma under hard fysisk aktivitet (Bahr og medarb., 1990a; Miyoshi og medarb., 1988; Bahr og medarb., 1991). Det er vist at økningen er korrelert med arbeidets intensitet og varighet (Bahr, 1991). Også i denne undersøkelsen forårsaket arbeidet en betydelig økning i plasma katekolaminkonsentrasjon (*Fig. 3.9*).

Det kan virke motstridende til hypotesen om katekolaminenes betydning for den langvarige EPOC-komponenten at katekolaminnivået i plasma falt så hurtig tilbake til normale verdier etter arbeidet (se *Fig. 3.9*). Plasma noradrenalin-konsentrasjonen var bare signifikant forhøyet til og med 1 time etter arbeidsslutt i begge arbeidsforsøkene sett i forhold til kontrollforsøket. Plasma adrenalin-konsentrasjonen hadde et lignende forløp.

Den raske reduksjonen av katekolaminkonsentrasjonen i plasma etter arbeidet kan ha flere forklaringer. For det første kan det tenkes at en økt frisettelse av noradrenalin kan være vanskelig å oppdage fordi det er et hurtig opptak igjen i

nerveendene. Undersøkelser har vist at regional gjennomblødning er svært viktig for utvasking av noradrenalin til plasma.

Wahrenberg *og medarb.* (1987) fant en 20-35% økning i lipolytisk respons til katekolaminer etter en akutt arbeidsperiode. Allerede etter 30 min arbeid på moderat belastning var sensitiviteten økt. De viste at dette skjedde gjennom en økt β -adrenerg reseptor funksjon, og at det skyldtes forandringer i trinnene bak reseptornivå.

Selv om plasma katekolaminkonsentrasjonen ikke er forhøyet kan det altså være en økt frisettelse i målorganer som f.eks. fettvev, eller det kan være en økt vevsfølsomhet for katekolaminer. I denne undersøkelsen viser jo nettopp β -blokadens reduisering av den langvarige EPOC-komponenten at det fortsatt er en stimulering av katekolaminer på tross av at plasmakonsentrasjonen ikke er forhøyet.

4.4.2 ØKNING I TRIACYLGLYSEROL (TAG)-FETTSYRE (FFA) SYKLUS

TAG-FFA syklus er blant de mange metabolske prosessene som stimuleres av katekolaminer (Miyoshi *og medarb.*, 1988). Denne syklusen er energikrevende (se *kap. 1.4*). Katekolaminene øker lipolysen gjennom sin virkning på β -adrenerge reseptorer i cellemembranene. Man kan tenke seg at musklene under hvile etter arbeid ikke har bruk for all energien som er tilgjengelig fra de frisatte FFA. En fortsatt stimulering fra katekolaminer vil imidlertid opprettholde lipolysen og forsyningen av FFA. Dette vil være et stimulus for en økt gjenoppbygging av TAG, og en stor del av FFA vil dermed gjeninkorporeres i TAG. Dette koster energi, og O_2 -opptaket forblir forhøyet.

To nyere undersøkelser har vist at hastigheten av TAG-FFA syklus kan være forhøyet i flere timer etter fysisk aktivitet (Wolfe *og medarb.*, 1990; Bahr *og medarb.*, 1990a). Økningen i hastigheten av TAG-FFA syklus ble beregnet å tilsvare en økning på 4-5% i hvile energiomsetningen i 2 timer etter et 4 timers arbeid på 40% av det maksimale O_2 -opptaket (Wolfe *og medarb.*, 1990) og i 3 timer etter et 2 timers arbeid på 50% av det maksimale O_2 -opptaket (Bahr *og medarb.*, 1990a). Det er mulig at den langvarige EPOC-komponenten er avhengig av sympatisk aktivering av TAG-FFA syklus.

Undersøkelser tyder også på at et skifte fra karbohydrater til fett som substratkilde for oksidering i kroppen er relatert til en økning i hastigheten av TAG-FFA syklus (Bahr *og medarb.*, 1990a). Dette stemmer i så fall bra med funnene i denne undersøkelsen. Som i andre studier (Bahr *og medarb.*, 1990a; Bahr *og medarb.*, 1991) fant vi en økning i plasma FFA-konsentrasjonen under selve arbeidet, men at denne var mindre enn økningen etter arbeidets slutt (*Fig. 3.8*). Grunnen til det er at musklene under arbeidet er i stort behov for fettsyrer til energi, og de fjernes hurtig. R-verdien stiger likevel som en indikasjon på en økt glykogenforbrenning (*Fig. 3.5*). Etter arbeidet har ikke musklene bruk for all energien som er tilgjengelig fra fettsyrene, og plasma FFA-konsentrasjonen øker

(Fig. 3.8). Som indikert ved den lavere R-verdien (Fig. 3.5) og beregnet FFA-oksidering (Fig. 3.7) blir imidlertid fettsyrer foretrukket som energikilde etter arbeidsslutt sammenlignet med kontrollforsøket. Dersom det er slik at syklushastigheten er relatert til en lavere R-verdi (Bahr og medarb., 1990a), kan det tyde på at det har vært en forhøyet syklushastighet etter arbeid i UB.

En β -blokade hemmer lipolysen, og dermed frisettes færre fettsyrer. Dette fører igjen til mindre tilgang på substrat for ny oppbygning av TAG. Siden oppbygningen av TAG krever energi, vil O_2 -behovet falle under β -blokaden. Bahr og medarb. (1990a) foreslår at energikostnadene forbundet med TAG-FFA syklus kan svare for opptil 50% av den langvarige EPOC-komponenten. Dette er i så tilfelle tilstrekkelig for å forklare virkningen av β -blokaden på den langvarige EPOC-komponenten i denne undersøkelsen. Et tilsynelatende motstridende funn er imidlertid at plasma FFA-konsentrasjonen i hvileperioden etter arbeid er mye høyere i MB enn i tilsvarende periode i kontrollforsøket. Dette skulle ut fra teorien tilsi en økt syklushastighet også i dette forsøket. Imidlertid bør det undersøkes direkte hvilken effekt en β -blokade har på TAG-FFA syklus, og da må hastigheten av syklusen beregnes. Dette er planlagt å gjøre i videre undersøkelser ved STAMI.

4.4.3 ØKNING I FETTSYREOKSIDERING

Et skifte fra karbohydrater til fett som energikilde vil også i seg selv øke O_2 -opptaket. Grunnen til det er at energiekvivalenten for O_2 er lavere når fett blir oksidert enn når karbohydrater blir oksidert (FFA: 5.6 mol ATP/mol O_2 , glukose: 6.5 mol ATP/mol O_2). Dette fører til en reduksjon av fosforlyring-koblings effektiviteten, slik at mer O_2 må tas opp for å produsere samme mengde ATP. Bahr og medarb. (1991) foreslår at en overgang fra karbohydrat- til fettstoffsifte alene kan tenkes å svare for om lag 15% av EPOC. Ut fra R-verdien (Fig. 3.5) og beregnet FFA-oksidering (Fig. 3.7) ser vi da også at én av β -blokadens effekter på EPOC er å motvirke et slikt skifte i substratforbruk. Dette skjer trolig ved at katekolaminenes lipolytiske virkning hindres.

Utrekningen av fettsyreoksideringen er basert på R-verdi, nitrogenutskillelse i urinen og O_2 -opptaket (Se kap. 2.5.2) (Elia & Livesey, 1988; Ferannini, 1988). Av disse er det R-verdien som er mest utsatt for metodologiske feil. R-verdien representerer bare den virkelige respiratoriske kvotienten dersom kroppslagrene av CO_2 og O_2 forblir uforandret under målingene. Plutselig hyper- eller hypoventilering er derfor de mest vanlige årsakene til feilaktige målinger. Det ble lagt særlig vekt på å sikre stabile forhold under målingene i dette forsøket. Som nevnt tidligere ble forsøkspersonene på forhånd gjort godt kjent med apparaturet og med å puste med nesklype og munnstykke.

4.4.4 ANDRE MULIGE FORKLARINGER

En hemming av katekolaminenes virkning på TAG-FFA syklus og substrat-oksideringen, er ikke de eneste mulige forklaringene på β -blokadens effekt på den langvarige EPOC-komponenten. Det kan tenkes at katekolaminene også påvirker andre biokjemiske sykluser eller øker aktiviteten til ulike ionepumper (Na^+ - K^+ ATP-ase, Ca^{2+} ATP-ase), og at dette bidrar til å øke stoffskiftet etter fysisk aktivitet.

Weber og medarb. (1990) har undersøkt glukose-glukose 6P syklus og fant at hastigheten av denne falt hurtig til hvilenivå igjen etter en akutt arbeidsøkt (60 min sykling på en intensitet tilsvarende 70% av maksimalt O_2 -opptak). Andre sykluser er ikke undersøkt.

Det er kjent at katekolaminer øker aktiviteten til Na^+ - K^+ pumpen (Cruickshank & Prichard, 1990). Det finnes imidlertid ikke på dette tidspunkt noen holdepunkter i litteraturen for at en økning i ionepumpeaktivitet kan være forklaringen på EPOC. Dermed er det også vanskelig å si om en hemming av denne katekolamin-effekten kan være en forklaring på β -blokadens virkning på EPOC.

5.0 Konklusjon

Propranolol, en uspesifikk β -adrenerg blokker, reduserer varigheten og størrelsen av det forhøyede O_2 -opptaket etter arbeid (EPOC). Etter den arbeidsprotokollen som ble brukt i denne undersøkelsen (60 min på en intensitet tilsvarende 75-80% av det maksimale O_2 -opptaket) førte β -blokaden til en reduksjon av total EPOC på om lag 35% (målt over 6.5 timer). Fra en verdi på 14.5 l uten β -blokade ble total EPOC redusert til 9.5 l når β -blokker ble gitt. Den kortvarige komponenten av EPOC, som skyldes prosesser som kun er tilstede den første timen etter arbeid, var stort sett den samme uansett om β -blokker ble gitt eller ikke. Størrelsen av den langvarige komponenten, som også er til stede utover den første timen etter arbeid, ble derimot nesten halvert, når β -blokker ble administrert.

Energiequivivalenten for O_2 (mol ATP produsert/mol O_2 tatt opp) varierer avhengig av hvilket substrat som oksideres. Beregningen av energiomsetningen tok hensyn til hvilket substrat som ble oksidert. Den beregnede energiomsetningen ble påvirket på samme måte som O_2 -opptaket av β -blokaden. Mens energiomsetningen var forhøyet hele tiden etter arbeid uten β -blokade, falt den til hvilenivå etter 2 timer når β -blokker ble gitt. Konklusjonen er dermed at en uspesifikk β -adrenerg blokkade reduserer økningen i stoffskiftet etter fysisk aktivitet.

β -blokaden hadde ingen effekt på katekolaminkonsentrasjonen i plasma. Katekolaminkonsentrasjonen var ikke forskjellig fra kontrollverdiene fra 1 time etter arbeid, uansett om β -blokker ble gitt eller ikke. Resultatene tyder likevel på en økt katekolaminstimulering i mange timer etter et hardt arbeid. Dette kan skyldes en økt frisettelse av katekolaminer i målorganer og/eller en økt vevsfølsomhet for katekolaminer.

Fettsyrekonsentrasjonen i plasma var stort sett lavere i hvileperioden etter arbeid når β -blokker ble gitt.

β -blokaden reduserte varigheten av økningen i hjertefrekvens og ventilasjon etter arbeid. Rektaltemperaturen var noe høyere når β -blokker ble gitt.

Undersøkelsen viser at katekolaminer er av betydning for den langvarige økningen i O_2 -opptak etter et utmattende arbeid. Katekolaminene stimulerer trolig flere energikrevende prosesser i denne perioden. Alle prosessene er ikke klarlagt, men triacylglyserol-fettsyre syklus, samt et substratskifte fra karbohydrater til fett som oksideringskilde, synes å være av betydning. Dette må imidlertid undersøkes nøyere. Katekolaminenes stimulering av energikrevende prosesser hindres ved en β -blokkade, og stoffskiftet faller.

Litteratur

APPENZELLER, O. (1990). *The Autonomic Nervous System: An introduction to basic and clinical concepts*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.

ARNER, P., HELLSTRÖM, L., WAHRENBERG, H. & BRONNEGÅRD, M. (1990). Beta-Adrenoceptor Expression in Human Fat Cells from Different Regions. *J.Clin.Invest.* **86**, 1595-1600.

BAHR, R. (1991). *EXCESS POSTEXERCISE OXYGEN CONSUMPTION -magnitude, mechanisms and practical implications*. Oslo: University of Oslo, Faculty of Medicine.

BAHR, R., HANSSON, P. & SEJERSTED, O.M. (1990a). Triglyceride/Fatty Acid Cycling Is Increased After Exercise. *Metabolism* **39**, 993-999.

BAHR, R., HØSTMARK, A.T., NEWSHOLME, E.A., GRØNNERØD, O. & SEJERSTED, O.M. (1991). Effect of exercise on recovery changes in plasma levels of FFA, glycerol, glucose and catecholamines. *Acta Physiol.Scand.* **143**, 105-115.

BAHR, R., INGNES, I., VAAGE, O., SEJERSTED, O.M. & NEWSHOLME, E.A. (1987). Effect of duration of exercise on excess postexercised O₂ consumption. *J.Appl.Physiol.* **62**, 485-490.

BAHR, R., OPSTAD, P.K., MEDBØ, J.I. & SEJERSTED, O.M., (1990b). Strenuous prolonged exercise elevates resting metabolic rate and causes reduced mechanical efficiency. *Acta Physiol.Scand.* **141**, 555-563.

BAHR, R. & SEJERSTED, O.M. (1991a). Effect of Intensity of Exercise on Excess Postexercise O₂ Consumption. *Metabolism* **40**, 836-841.

BAHR, R. & SEJERSTED, O.M. (1991b). Effect of feeding and fasting on the excess post-exercise oxygen consumption. *J.Appl.Physiol.* **In press.**,

BANGSBO, J., GOLLNICK, P.D., GRAHAM, T.E., JUEL, C., KIENS, B., MIZUNO, M. & SALTIN, B. (1990). Anaerobic energy production and O₂ deficit-debt relationship during exhaustive exercise in humans. *J.Physiol.* **422**, 539-559.

BARNARD, R.J. & MERLE, L.F. (1969). Oxygen debt: effect of beta-adrenergic blockade on the lactacid and alactacid components. *J.Appl.Physiol.* **27**, 813-816.

BENEDICT, F.G. & CARPENTER, T.M. (1910). I *The Metabolism and Energy Transformations of Healthy Man during Rest*, s. 182-183, 1192-1193. Washington, D. C.: Carnegie institution.

BERGSTRÖM, J., HERMANSEN, L., HULTMAN, L. & SALTIN, B. (1967). Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol.Scand.* **71**, 140-150.

BIELINSKI, R., SCHUTZ, Y. & JEQUIER, E. (1985). Energy metabolism during the postexercise recovery in man. *Am.J.Clin.Nutr.* **42**, 69-82.

BOGARDUS, C., LILLOJA, S., RAVUSSIN, E., ABBOTT, W., ZAWADZKI, J.K., YOUNG, A., KNOWLER, W.C., JACOBOWITZ, R. & MOLL, P.P. (1986). Familial dependence of the resting metabolic rate. *N.Engl.J.Med.* **315**, 96-100.

BOUCHARD, C., TREMBLAY, A. & NADEAU, A. (1989). Genetic effect in resting and exercise metabolic rates. *Metabolism* **38**, 364-370.

BREHM, B.A. & GUTIN, B. (1986). Recovery energy expenditure for steady state exercise in runners and nonexercisers. *Med.Sci.Sports Exerc.* **18**, 205-210.

BROOKS, G.A. & FAHEY, T.D. (1984). *Exercise Physiology*. New York: John Wiley & Sons.

BROOKS, G.A., HITTELMAN, K.J., FAULKNER, J.A. & BEYER, R.E. (1971a). Temperature, skeletal muscle mitochondrial functions, and oxygen debt. *Am.J.Physiol.* **220**, 1053-1059.

BROOKS, G.A., HITTELMAN, K.J., FAULKNER, J.A. & BEYER, R.E. (1971b). Tissue temperatures and whole-animal oxygen consumption after exercise. *Am.J.Physiol.* **221**, 427-431.

CAIN, S.M. (1971). Exercise O₂ debts of dogs at ground level and at altitude with and without β -block. *J.Appl.Physiol.* **30**, 838-843.

CARPENTIER, Y.A., JEEVANANDAM, M., ROBIN, A.P., NORDENSTRÖM, J., BURR, R.E., LEIBEL, R.L., HIRSCJ, J., ELWYN, D.H. & KINNEY, J.H. (1984). Measurement of glycerol turnover by infusion of nonisotopic glycerol in normal and injured subjects. *Am.J.Physiol.* **247**, E405-E411.

CHAD, K.E. & WENGER, H.A. (1985). The Effects of Duration and Intensity on the Exercise and Post-Exercise Metabolic Rate. *Austr.J.Sci.Med. Sport* **17**, 14-18.

- CHAD, K.E. & WENGER, H.A. (1988). The Effect of Duration and Intensity on the Exercise and Post Exercise Oxygen Consumption. *Can.J.Sport Sci.* **13**, 204-207.
- CHAPLER, C.K, STAINSBY, W.N. & GLADDEN, L.B. (1980). Effect of changes in BF, NE and pH on O₂-uptake by resting skeletal muscle. *Can.J. Phys.Pharm.* **58**, 93-96.
- COLTART, D.J. & SHAND, D.G. (1970). Plasma Propranolol Levels in the Quantitative Assessment of β -adrenergic Blockade in Man. *Brit.Med.J.* **3**, 731-734.
- CRUICKSHANK, J.M. & PRICHARD, B.N.C. (1990). *Beta-blockers in Clinical Practice*. London: Churchill Livingstone.
- DEVRIES, H.A. & GRAY, D.E. (1962). Aftereffects of exercise upon resting metabolic rate. *Res.Quart.* **34**(3), 314-321.
- ECKERT, R. (1988). *Animal Physiology Mechanisms and adaptations*. New York: W.H.Freeman and Company.
- EDWARDS, H.T., THORNDIKE, A. & DILL, D.B. (1935). The energy requirements in strenuous muscular exercise. *N.Engl.J.Med.* **213**, 532-535.
- ELIA, M. & LIVESEY, G. (1988). Theory and validity of indirect calorimetry during net lipid synthesis. *Am.J.Clin.Nutr.* **47**, 591-607.
- ELIA, M., ZED, C., NEALE, G. & LIVESEY, G. (1987). The Energy Cost of Triglyceride-Fatty Acid Recycling in Nonobese Subjects After an Overnight Fast and Four Days of Starvation. *Metabolism* **36**, 251-255.
- ELLIOT, D.L., GOLDBERG, L. & KUEHL, K.S. (1988). Does Aerobic Conditioning Cause a Sustained Increase in the Metabolic Rate? *Am.J.Med.Sci.* **296**, 249-251.
- ERIKSSON, B.M. & PERSSON, B.A.(1982). Determination of catecholamines in rat heart tissue and plasma samples by liquid chromatographs with electro-chemical detection. *J.Chrom.* **228**, 143-154.
- ESLER, M., JENNINGS, G., LAMBERT, G., MEREDITH, I., HORNE, M. & EISENHOFER, G. (1990). Overflow of Catecholamine Neurotransmitters to the Circulation: Source, Fate and Functions. *Physiol.Rev.* **70**, 963-985.
- FERANNINI, E. (1988). The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism* **37**, 287-301.

- FREEDMAN-AKABAS, S., COLT, E., KISSILEFF, H.R. & PI-SUNYER, F.X. (1985). Lack of sustained increase in VO₂ following exercise in fit and unfit subjects. *Am.J.Clin.Nutr.* **41**, 545-549.
- GAESSER, G.A. & BROOKS, G.A. (1984). Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. *Med.Sci.Sports Exerc.* **16**, 29-43.
- GLADDEN, L., STAINSBY, W. & MACINTOSH, B. (1982). NE increases canine skeletal muscle VO₂ during recovery. *Med.Sci.Sports Exerc.* **14**, 471-476.
- GORE, C.J. & WITHERS, R.T. (1990). The effect of exercise intensity and duration on the oxygen deficit and excess post-exercise oxygen consumption. *Eur.J.Appl.Physiol.* **60**, 169-174.
- GULLESTAD, L., HALLÉN, J., MEDBØ, J.I.M. & SEJERSTED, O.M. (1992). The effect of short-term versus long-term beta-adrenoceptor blockade on exercise performance and hemodynamics in healthy men and women. *J.Appl. Physiol.* **manuskript**
- GUYTON, A.C. (1986). *Textbook of Medical Physiology*. New York: W.B.Saunders Company.
- HAGBERG, J.M., MULLIN, J.P. & NAGLE, F.J. (1980). Effect of work intensity and duration on recovery O₂. *J.Appl.Physiol.* **48**, 540-544.
- HÄGGENDAL, J., HARTLEY, L.H. & SALTIN, B. (1970). Arterial Noradrenaline Concentration during Exercise in Relation to the Relative Work Levels. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* **26**, 337-342.
- HERMANSEN, L. (1974). Oxygen transport during exercise in human subjects. *Acta Physiol.Scand.* **90** (suppl. 399), 1-104.
- HERMANSEN, L., GRANDMONTAGNE, M., MÆHLUM, S. & INGNES, I. (1984). Postexercise Elevation of Resting Oxygen Uptake: Possible Mechanisms and Physiological Significance. *Med.Sci.Sports* **17**, 119-129.
- HERXHEIMER, H., WISSING, E. & WOLF, E. (1926). Spätwirkungen erschöpfender Muskelarbeit auf den Sauerstoffverbrauch. *Biochem.Z.* **51**, 916-928.
- HILL, A.V., LONG, C.N.H. & LUPTON, H. (1924a). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. Parts I-III. *Proc.R.Soc.Lond.[Biol.]* **96**, 438-475.
- HILL, A.V., LONG, C.N.H. & LUPTON, H. (1924b). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. Parts IV-VI. *Proc.R.Soc.Lond.[Biol.]* **97**, 84-138.

HILL, A.V., LONG, C.N.H. & LUPTON, H. (1924c). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. Parts VII-VIII. *Proc.R.Soc.Lond.[Biol.]* **97**, 155-176.

HILL, A.V. & LUPTON, H. (1923). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Q.J.Med.* **16**, 135-171.

JEBENS, E., SEJERSTED, O.M., VAAGE, O. & BOLLING, A. (1991). Enzymatic microdetermination of plasma and serum free fatty acids. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* **In press**.

KROGH, A. (1913). A bicycle ergometer and respiration apparatus for the experimental study of muscular work. *Skand.Arch.Physiol.* **30**, 375-394.

LUNDSGAARD, E. (1930). Weitere Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. *Biochem.Z.* **227**, 51-83.

MARGARIA, R., EDWARDS, H.T. & DILL, O.B. (1933). The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *Am.J.Physiol.* **106**, 689-715.

MAZZEO, R.S. (1991). Catecholamine responses to acute and chronic exercise. *Med.Sci.Sports Exerc.* **33**, 839-845.

MIYOSHI, H., SCHULMAN, G.I., PETERS, E.J., WOLFE, M.H., ELAHI, D. & WOLFE, R.R. (1988). Hormonal control of substrate cycling in humans. *J.Clin.Invest.* **81**, 1545-1555.

MÆHLUM, S., GRANDMONTAGNE, M., NEWSHOLME, E.A. & SEJERSTED, O.M. (1986). Magnitude and Duration of Excess Postexercise Oxygen Consumption in Healthy Young Subjects. *Metabolism* **35**, 425-429.

PACY, P., BARTON, N., WEBSTER, J.D. & GARROW, J.S. (1985). The energy cost of aerobic exercise in fed and fasted normal subjects. *Am.J.Clin.Nutr.* **42**, 764-768.

PASSMORE, R. & JOHNSON, R.E. (1960). Some metabolic changes following prolonged moderate exercise. *Metabolism* **9**, 452-455.

POEHLMAN, E.T. (1989). A review: exercise and its influence on resting energy metabolism in man. *Med.Sci.Sports Exerc.* **21**, 515-525.

RADTKE, E. (1927). Die Spätwirkungen wiederholter Anstrengungen. *Biochem.Z.* **55**, 694-701.

- RICHELSEN, B., PEDERSEN, S.B., MØLLER-PEDERSEN, T. & BAK, J.F. (1991). Regional Differences in Triglyceride Breakdown in Human Adipose Tissue: Effects of Catecholamines, Insulin, and Prostaglandin E₂. *Metabolism* **40**, 990-996.
- SAVARD, G.K., CHRISTENSEN, N.J., KIENS, B., RICHTER, E., SALTIN, B. & STRANGE, S. (1986). Effect of exercise on NE dynamics in skeletal muscle in man. *Med.Sci.Sports Exerc.* **18**, S61.(Abstract)
- SCHOLANDER, P.F. (1947). Analyzer for accurate estimation of respiratory gases in one- half cubic centimeter samples. *J.Biol.Chem.* **167**, 1-15.
- SEDLOCK, D., FISSINGER, J.A. & MELBY, C.L. (1989). Effect of exercise intensity and duration on postexercise energy expenditure. *Med.Sci.Sports Exerc.* **21**, 662-666.
- SKARD, H. & GJERSETH, A. (1983). *Treningslære*. Oslo: Universitetsforlaget.
- STERNHEIM, M.M. & KANE, J.W. (1986). *General Physics*. New York: John Wiley & Sons.
- TAYLOR, H.L., BUSKIRK, E. & HENSCHER, A. (1955). Maximal Oxygen Intake as an Objective Measure of Cardio- Respiratory Performance. *J.Appl.Physiol.* **8**, 73-80.
- WAHRENBERG, H., ENGFELDT, P., BOLINDER, J. & ARNER P., (1987). Acute adaptation in adrenergic control of lipolysis during physical exercise in humans. *Am.J.Physiol.* **253**, E383-E390.
- WEBER, J.M., KLEIN, S.E. & WOLFE, R.R. (1990). Role of the glucose cycle in control of net glucose flux in exercising humans. *J.Appl.Physiol.* **68**, 1815-1819.
- WOLFE, R.R., KLEIN, S., CARRARO, F. & WEBER, J.M. (1990). Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am.J.Physiol.* **258**, E382-E389.
- WONNACOTT, T.H. & WONNACOTT, R.J. (1977). *Introductory Statistics*. New York: John Wiley & Sons.

Vedlegg I

INFORMASJON OM FORSØK

Fysisk aktivitet fører til en økning i hvilestoffskiftet etter aktiviteten. Denne økningen kalles EPOC (excess post-exercise oxygen consumption). Mekanismene som ligger bak EPOC er ennå ikke klarlagt, men man vet at en økning i omsetningen av fett spiller en vesentlig rolle. Dette skjer ved at fettsyrer frigjøres fra fettvevet til blodbanen, for så på ny å bli tatt opp av fettvevet og lagret som triacylglyserol. Denne prosessen er energikrevende. Man tror at den økte omsetningshastigheten for fett kan skyldes en større frigjøring av og en økt følsomhet for hormonene adrenalin og noradrenalin (katekolaminer) etter trening.

I denne undersøkelsen ønsker vi å se hvilken effekt en blokade av reseptorene for katekolaminer har på hvilestoffskiftet etter fysisk aktivitet. En blokade gjør at hormonene ikke får virke, og vi kan se hvilken effekt det får på EPOC, på triacylglyserol-fettsyre syklus og om det her er noen sammenheng.

Vi ønsker at du som forsøksperson skal gjennomføre tre forsøk, ett kontrollforsøk og to arbeidsforsøk. Hvert av forsøkene varer fra kl 08.00 til kl 17.00. I kontrollforsøket hviler du på en seng hele dagen, mens du i arbeidsforsøkene sykler 60 min på en arbeidsbelastning som tilsvarer 70-75 % av ditt maksimale O₂-opptak, før du hviler. Dette er et ganske hardt arbeid, men du behøver ikke være spesielt godt trent for å delta.

Det vil bli foretatt ulike målinger under forsøkene. Du vil få innsatt en venflon i hver arm. I den ene gis betablokk-injeksjon og glyserolinfusjon, i den andre tas blodprøver. Hjerterefrekvens, kroppstemperatur og blodtrykk måles kontinuerlig. I perioder måles O₂-opptaket ved at utåndingsluften din samles i en stor sekk. Det vil også bli tatt noen urinprøver.

Før forsøkene gjennomgår du en medisinsk undersøkelse, samt en tilvenning til apparatene og syklingen. Vi vil da også teste din fysiske arbeidskapasitet.

Ingen del av forsøkene skulle medføre noen risiko for deg, men det er tegnet en egen ansvarsforsikring. Du vil få en økonomisk godtgjørelse på om lag 50 kr per time for både forundersøkelsene og selve forsøkene. Dette vil til sammen utgjøre om lag 1500 kr.

Deltakelse i undersøkelsen kan gi deg innblikk i fysiologiske forskningsmetoder. Du vil også få tilbud om informasjon om resultatene fra undersøkelsen, når den er avsluttet.

Er du interessert i å få vite mer, ring

Elisabet Børsheim eller Roald Bahr,
Statens Arbeidsmiljøinstitutt, tlf.: 46 68 50

EBø/20.08.90.

Vedlegg II

BETABLOKADEFORSØK - INFORMASJON TIL FORSØKSPERSONER

I det forsøket du har sagt deg interessert i å delta i ønsker vi å studere fettomsetningen etter fysisk aktivitet og reguleringen av denne.

Forsøket består av tre forsøksdager fra kl. 08.00 til kl. 17.00. Et av forsøkene er et kontrollforsøk hvor du hviler hele dagen. I arbeidsforsøkene skal du sykle på ergometer-sykkel om morgenen før hvilen starter. Du skal sykle i 60 min uten pause. Arbeidsintensiteten vil tilpasses slik at den svarer til omtrent 70-75 % av din maksimale arbeidskapasitet. Dette vil nok oppleves som ganske hardt, så forsøket vil stille store krav til din motivasjon.

Etter at arbeidet er avsluttet vil du i det ene arbeidsforsøket få en injeksjon med propranolol (en betablokker) i en vene nær albuen. I det andre arbeidsforsøket gis ingen propranololinjeksjon. Betablokade er ikke forbundet med noen særlig risiko (Se prosjektbeskrivelse).

Under alle forsøkene vil vi også gi deg en oppløsning med saltvann og glyserol i den samme venen. Dette gjøres to ganger under hver av forsøkene, ved arbeidsforsøkene skjer dette i 80 min to timer etter syklingen og fem timer etter syklingen, ved kontrollforsøket til tilsvarende tidspunkt. Infusjon av glyserol er uten kjent risiko.

Før forsøket starter må du gjennom noen forhåndstester. Disse består av en legeundersøkelse (skjema om helseopplysninger for deg selv og nære slektninger fylles ut, klinisk undersøkelse, urinprøve, måling av fettprosent). Videre tas der en blodprøve som undersøkes med tanke på HIV- og hepatitt B-smitte. Vi forplikter oss til å bringe forsøkspersoner med eventuell positiv test i kontakt med hjelpeapparatet. Etter dette gjennomføres en test for å vurdere fysisk arbeidskapasitet. Det gjøres ved at du sykler på om lag fem ulike ikke-maksimale belastninger, hver gang i 10 min og to til fire "maksimale" arbeidsperioder, hver på tre min.

Under forsøkene vil følgende målinger/prøver gjennomføres:

- Blodprøver taes fra en venflon i en albuvene (totalt om lag 200 ml blod). Det legges med andre ord inn to venfloner; en i hver albuvene, en til propranololinjeksjon og glyserolinfusjon, og en til blodprøvetaking
- Hjerterefrekvensen registreres gjennom tre plastelektroder som festes på brystkorgen
- Kroppstemperaturen registreres ved at en liten elektronisk temperaturmåler føres omtrent 10 cm inn i endetarmen. Denne må sitte på plass under hele forsøket
- Oksygenopptaket måles ved at utåndingsluften din samles i en stor sekk
- Blodtrykket måles ved at en mansjett koblet til en automatisk blodtrykksmåler blåses opp.

Det er svært viktig at rutineene under forsøkene er like fra gang til gang. For å sikre oss dette, har vi satt opp en del normer for hvordan hvilesituasjonen bør være.

Vi vil forsøke å holde temperaturen i rommet konstant, helst på 19-20 °C. Rommet kan luftes etter behov. Du bør ligge kledd i T-skjorte, shorts og sokker under hele hvileperioden.

Du må bevege minst mulig på armer og ben. Du vil få tilbud om å ha radio på i rommet. TV eller besøk av venner er ikke tillatt. Det er svært viktig at du er opplagt slik at du ikke sovner under forsøkene. Målsetningen er at ditt aktivitetsnivå skal være det samme fra forsøk til forsøk.

Det er svært viktig at du forsøker å holde kosthold og fysisk aktivitet i dagene før forsøksdagen så regelmessig som mulig. Forsøk i alle fall å unngå overdrivelser hva angår mat, drikke, søvn og trening.

Du bør holde deg til det kostholdet du er vant til og fremfor alt unngå ekstreme utslag dagen i forveien med hensyn til både matmengde og matsorter. Under forsøket må du faste. Du må også faste fra kl. 22.00 kvelden før hvert forsøk. Umiddelbart etter at forsøket er over vil du få et måltid med grove rundstykker og vafler. Vann kan drikkes fritt hele dagen.

Fysisk aktivitet må også holdes på et jevnt og for deg vant nivå i dagene mellom forsøkene. Du må ikke trene de to siste dagene før forsøket. Alkohol, tobakk, snus og skrå må ikke nytes de siste 24 timer før forsøket.

Det er svært viktig at du er ordentlig utsovet foran hvert forsøk. Du bør derfor være i seng senest kl. 22.00 kvelden før hvert forsøk.

Du må møte hver forsøksdag kl. 08.00 presis på instituttet. På hvilken måte du skal la deg transportere hit, kommer vi nærmere tilbake til. Det er imidlertid viktig at det blir på samme måte ved hvert forsøk.

I forbindelse med undersøkelsene er det lagt stor vekt på din sikkerhet. Et generelt prinsipp er at nye teknikker og metoder blir grundig diskutert med eksperter på ulike områder og deretter utprøvd på instituttets forskere før andre forsøkspersoner blir brukt. Glyserolinfusjonsteknikken er utprøvd gjennom et pilotforsøk ved Universitetet i Lund og en tidligere forsøksserie her ved Arbeidsfysiologisk seksjon, mens alle de andre metoder vi vil benytte ved dette forsøket har vært rutinemessig i bruk ved seksjonen i mange år. Seksjonen har dessuten en uavhengig etisk komite som har vurdert opplegget for den undersøkelsen du har sagt deg villig til å være med på. Du er videre forsikret økonomisk i tilfelle skader som følge av forsøk ved Arbeidsfysiologisk seksjon. Forsikringsvilkårene kan du få se ved å henvende deg til Roald Bahr.

Godtgjørelse:

Du vil få en økonomisk godtgjørelse for tidstap samt dekninger av utgifter til diett. For tiden betales 50 kroner per time for så vel forundersøkelsene som selve forsøket.

Frivillighet:

Det understrekes at all deltakelse i forsøkene er frivillig. Det betyr at du når som helst kan avbryte deltakelse i forundersøkelsene eller selve forsøket.

Jeg bekrefter at orienteringen og prosjektbeskrivelsen er gjennomlest og at jeg ønsker å delta i prosjektet.

_____	_____
Sted	Dato

Forsøkspersonens underskrift	

EBø/08.08.90

PROSJEKTBEKRIVELSE - BETABLOKADEFORSØK

Hva ønsker vi å finne ut ?

Ved Arbeidsfysiologisk seksjon har vi nylig vist at forbrenningen (forbruket av kalorier) er forøket i minst 12 timer etter fysisk aktivitet. Undersøkelsen viser også at dette skjer gjennom økt omsetning av fett (R. Bahr *et al.*: Effect of duration of exercise on excess postexercise oxygen consumption. J. Appl. Physiol. 62(2):485-490,1987. R. Bahr *et al.*: Triglyceride/fatty acid cycling is increased after exercise. In Press).

Fett lagres primært i kroppens fettceller som triacylglyserol. Triacylglyserol består av energiholdige fettsyrer og bindestoffet glyserol. Omsetningen av fett skjer ved at triacylglyserol i fettvevet spaltes til fettsyrer og glyserol som begge frigjøres til blodbanen. Glyserolet tas opp og omdannes til glukose (druesukker) i leveren, mens de frie fettsyrene transporteres i blodet til de cellene som trenger energi.

Som regel frisettes imidlertid mer fettsyrer enn det cellene har behov for. De overskytende fettsyrene transporteres tilbake til fettcellene hvor de lagres på ny i form av triacylglyserol. På denne måten oppstår der en syklus hvor triacylglyserol fra fettvevet frigjøres som fettsyrer til blodbanen før de på ny lagres som triacylglyserol i fettvevet.

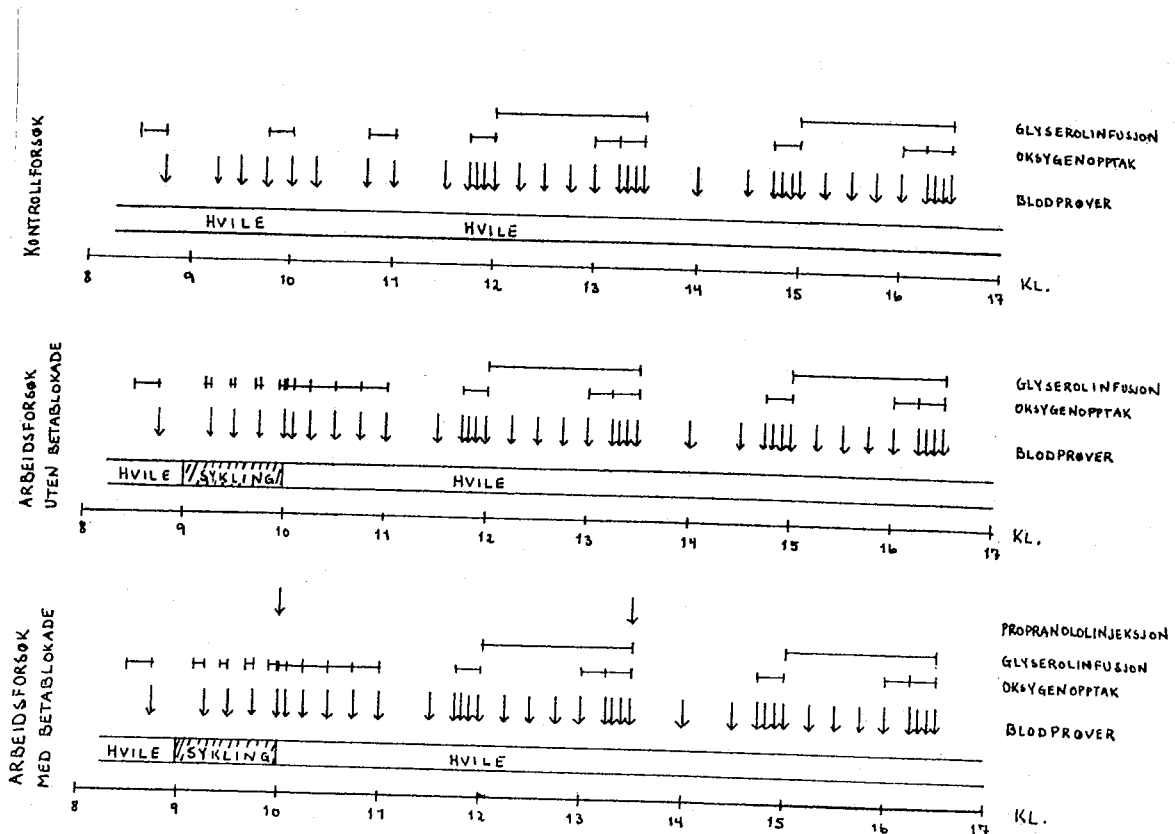
Denne triacylglyserol-fettsyre syklusen er en energikrevende prosess. Hastigheten på syklusen reguleres både av substrat og hormoner. Katekolaminer (adrenalin og noradrenalin) øker nedbrytingen av triacylglyserol til fettsyrer og glyserol. Forsøk har vist at en økning i aktiviteten til denne syklusen bidrar til den observerte langvarige økningen i forbrenningen etter fysisk aktivitet. Det er funnet en økt konsentrasjon av katekolaminer etter fysisk aktivitet. Trolig er også vevets sensitivitet for katekolaminer økt etter fysisk aktivitet.

I det forsøket som du har sagt deg interessert i å delta i, ønsker vi å bestemme hva en blokkade av reseptorene for katekolaminer etter fysisk aktivitet fører til. Vi vil se hvilken innvirkning det har på det forhøyede stoffskiftet, hvilken innvirkning det har på triacylglyserol-fettsyresyklus og om det her er noen sammenheng.

De resultatene vi kommer frem til vil kunne få betydning for å forebygge og behandle sykdommer (overvekt, hjerte/karsykdommer). Undersøkelser viser at det også har betydning for overtrening hos idrettsutøvere.

Hvordan foregår selve undersøkelsen ?

Vi ønsker å gjennomføre tre forsøk, to arbeidsforsøk og et hvileforsøk, i tilfeldig rekkefølge og med 14 dagers mellomrom. Vi ønsker at du skal være på instituttet i 7 timer (kl. 08.00-15.00) under begge disse forsøkene. Det meste av denne tiden skal du hvile på en seng. Figuren viser forsøksprotokollen skjematisk:



Glyserolinfusjonen:

For å kunne bestemme hastigheten på fettomsetningen (triacylglyserol-fettsyresyklus) må vi gi en infusjon med glyserol. Dette ønsker vi å gjøre en gang hver forsøksdag. Under arbeidsforsøkene ønsker vi å gi en infusjon med glyserol to timer etter at arbeidet er avsluttet. Under hvileforsøket ønsker vi å gi en tilsvarende infusjon til samme tidspunkt som under arbeidsforsøket.

På grunnlag av analyser av glyserolkonsentrasjonen i blodprøver tatt under forsøket kan vi beregne hastigheten for frisettingen av fettsyrer. På grunnlag av analyser av utåndingsluft kan vi bestemme oksygenopptak og RQ og beregne hastigheten for forbrenningen av fettsyrer. Differansen mellom frisettingshastigheten og forbrenningshastigheten for fettsyrer vil gi oss et bilde av hvor aktiv triacylglyserol-fettsyre syklus er før og under fysisk aktivitet, samt i tiden etterpå både med og uten betablokade. Vi forventer å finne en økning i denne syklushastigheten etter arbeid når betablokade ikke er gitt, og en nedgang når propranololinjeksjon er foretatt.

Glyserolinfusjonsmetoden er i medisinsk litteratur beskrevet som en klinisk rutinemetode uten kjent risiko. Glyserolinfusjonen gis med en konstant hastighet på 5 µmol/kg/min (omtrent 350-400 µmol/min) i 90 min. I tillegg gis en startdose på 2 mmol glyserol ved

starten av infusjonen. Glyserolet gis i blanding med saltvann med en konsentrasjon på 50 mmol/l og infusjonsvæske produseres ved Sterilsentralen ved Ullevål sykehus. Dette innebærer en total væskemengde på om lag 600 ml og en total mengde infundert glyserol på om lag 32 mmol per infusjon. Denne mengden er klart mindre enn det som vanligvis gis til pasienter som får intravenøs ernæring ved sykehus.

Prosedyren innebærer ingen kjent risiko. Glyserol produseres normalt i kroppen, har ingen kjente toksiske effekter og ettersom hastigheten for fjerning av glyserol er svært høy vil den tilførte glyserolmengden fjernes hurtig etter avsluttet infusjon.

Propranololinjeksjonen

For å kunne bestemme katekolaminenes regulerende rolle for det økte stoffskiftet etter fysisk aktivitet ønsker vi å gi en injeksjon med propranolol. Denne gis rett etter arbeidets slutt i det ene arbeidsforsøket. Ved at propranolol blokkerer betareseptorene i fettvevet får ikke katekolaminene virke. Ved å sammenligne med arbeidsforsøket der ingen propranolol gis kan vi se hvor stor betydning katekolaminer har for reguleringen av stoffskiftet etter trening.

Betablokkere er mye brukt i behandlingen av høyt blodtrykk. Det er også brukt ved hjerteinfarkt, mot angst, skjelving, hodepine o.s.v. I tillegg til å bli brukt som medisin er betablokade en vanlig metode innen forskning.

Propranololinjeksjonen gis langsomt over 10-15 min i en dose på 0.10 mg/kg kroppsvekt. Ved injeksjonen vil hjertefrekvens og blodtrykk falle. En vil derfor kunne oppleve en forbigående svimmelhet. Metoden er ellers ikke forbundet med noen særlig risiko.

Infusjonene gis gjennom en venflon (en tynn plastslange) som legges inn i en albuvene. Siden det også skal tas flere blodprøver i løpet av dagen vil vi om morgenen legge inn en venflon i begge armer som ligger inne i venen under hele forsøket. Den ene venflonen brukes til infusjonene, den andre til taking av blodprøver. På denne måten unngår en å stikke med sprøyte for hver blodprøve, istedet tappes blodprøven uten at en merker noe til det. For at venflonen ikke skal tettes igjen med størknet blod, blir den skylt med fysiologisk saltvann med bestemte mellomrom. Etter at venflonene er tatt ut kan en få en liten blødning under huden. Dersom du ikke tåler å se blod bør du ikke delta som forsøksperson.

Undersøkelser og prøver:

Først vil du bli undersøkt av lege. Undersøkelsen består av at et standard skjema om helseopplysninger for deg selv og nære slektninger fylles ut, samt en klinisk undersøkelse. På grunn av at de blodprøvene vi tar av deg skal analyseres på mange ulike måter, er vi av hensyn til laboratoriepersonalet nødt til å forvise oss om at du ikke er bærer av HIV- eller hepatittsmitte. I forbindelse med legeundersøkelsen vil det derfor bli tatt en blodprøve som sendes til analyse med tanke på HIV og hepatitt B.

I forbindelse med forundersøkelsene vil vi også måle fettprosenten din. Etter legeundersøkelsen vil du bli testet for å vurdere din fysiske arbeidskapasitet.

Under forsøket vil vi gjøre en del registreringer, bl.a. vil vi ta en rekke blodprøver. En rekke av de forandringer som skjer i kroppen under og etter fysisk arbeid gjenspeiles i blodet. Ved å gjøre målinger på blodprøver kan en derfor få verdifulle opplysninger om de forandringer arbeidet medfører for stoffskiftet. Ikke minst er dette viktig for å kunne bestemme frisettingshastigheten av fettsyrer og konsentrasjonen av katekolaminer.

Blodprøvene tas slik som vist skjematisk i forsøksprotokollen. De tas fra en av venflonene i albuen. Hver av forsøksdagene vil vi totalt tappe noe under 200 ml blod. Hver forsøksdag vil vi imidlertid kontrollere blodprosenten din og du vil også få jerntabletter.

Under forsøket vil hjertefrekvensen og kroppstemperaturen bli registrert kontinuerlig. Hjertefrekvensen registreres ved at det festes tre plastelektroder på brystkassen. Elektrodene sitter på under hele forsøket. For å lette målingen må huden barberes der elektrodene skal festes. Kroppstemperaturen registreres ved at en liten temperaturmåler (termistor) føres om lag 10 cm inn i endetarmen. Denne må sitte på plass under hele forsøket.

Under forsøket vil vi som vist skjematisk i forsøksprotokollen måle oksygenopptaket ditt. Dette gir et bilde av hvor høy forbrenningen din er til enhver tid. Videre gir denne målingen oss mulighet til å anslå i hvor stor grad forbrenningen er basert på karbohydrater eller fett. Dette setter oss i stand til å beregne forbrenningshastigheten av fettsyrer. Måling av oksygenopptaket skjer ved at utåndingsluften samles i en stor sekk.

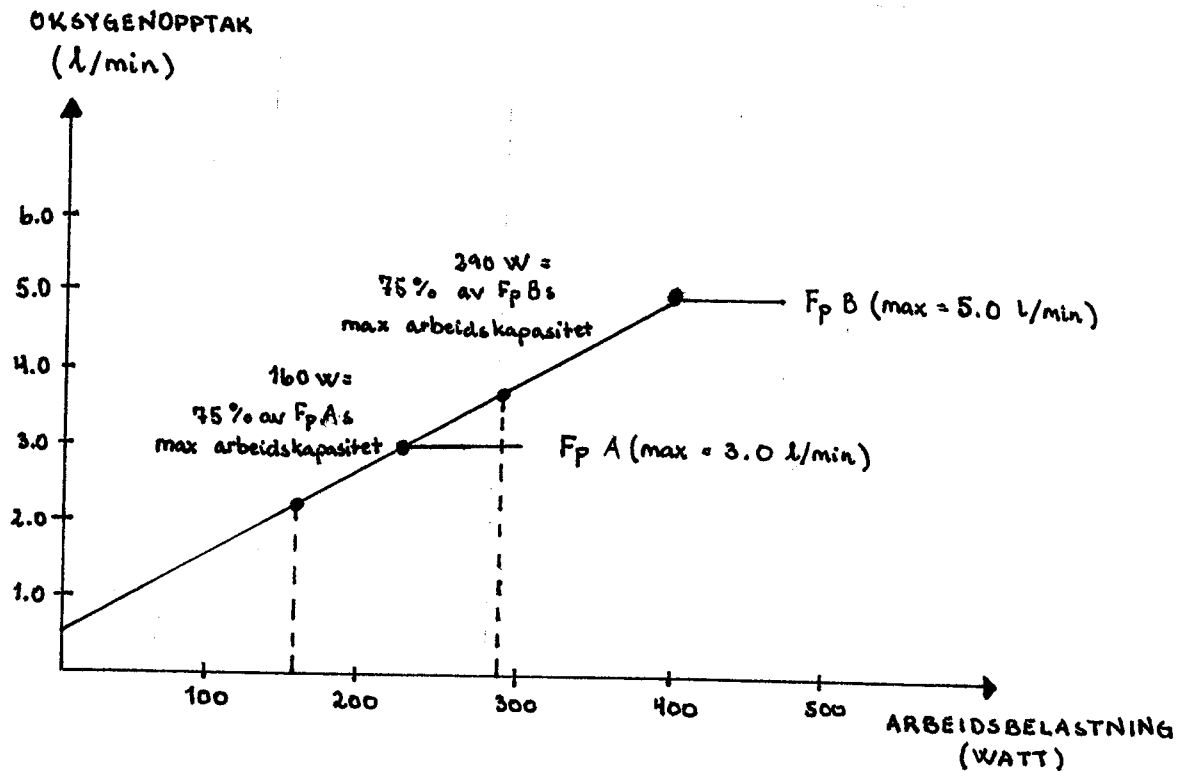
Testing av fysisk arbeidskapasitet

Før forsøket vil du bli testet for å vurdere fysisk arbeidskapasitet. Forskjellige forsøkspersoner har ulik arbeidskapasitet, og arbeidskapasiteten er i stor grad avhengig av maksimalt oksygenopptak (den største mengden oksygen kroppen kan ta opp under arbeid). Under forsøkene velges arbeidsbelastningen slik at den relative arbeidsbelastningen (belastningen i forhold til maksimalt oksygenopptak) blir den samme for alle forsøkspersonene, uavhengig av treningstilstand. For å komme frem til hva arbeidsbelastningen bør være for hver enkelt, må vi gjøre noen tester før forsøkene starter.

Først bestemmes sammenhengen mellom arbeidsbelastning og oksygenopptak. Det gjøres ved at du sykler på om lag fem ulike ikke-maksimale belastninger, hver gang i 10 min. De siste tre minuttene av arbeidet måles oksygenopptaket ved at utåndingsluften samles opp.

Dernest bestemmes det maksimale oksygenopptaket. For å gjøre dette må du gjennomføre to til fire "maksimale" arbeidsperioder, hver på tre min. Det siste halve minuttet måles oksygenopptaket ved at utåndingsluften samles opp. Mellom hvert arbeid får du en pause på 5-10 min.

Ved hjelp av det maksimale oksygenopptaket og sammenhengen mellom arbeidsbelastning og ikke-maksimalt oksygenopptak kan vi så beregne hvilke arbeidsbelastninger du bør ha under forsøket. På figuren er det vist et eksempel der belastningen som svarer til 75 % av maksimalt oksygenopptak er beregnet for to personer:



Forsøksperson A har et maksimalt oksygenopptak på 3.0 l/min. 75 % av 3.0 l/min = 2.25 l/min som svarer til 160 W.

Forsøksperson B har et maksimalt oksygenopptak på 5.0 l/min. 75 % av 5.0 l/min = 3.75 l/min som tilsvarer 290 W. Eksempelet viser at den absolute belastningen er forskjellig for de to personene, mens den relative belastningen er den samme. På tilsvarende måte kan belastninger som tilsvarer 25, 50 og 125 % bestemmes.

Etter at maksimalt oksygenopptak er bestemt vil vi kjøre 3-4 prøveforsøk av ti min varighet på belastninger tilsvarende 25, 50 og 75 % samt et forsøk på 3 ganger 2 min på 125 %. Forhåndstesting vil ta 3-4 timer.

Hva slags fysisk aktivitet medfører forsøket ?

Et av forsøkene er et kontrollforsøk hvor du hviler hele dagen. De to andre dagene skal du sykle på ergometersykel om morgenen før hvilen starter. Under arbeidsforsøket skal du sykle i 60 min uten pause. Arbeidsintensiteten vil tilpasses slik at den svarer til omtrent 80 % av din maksimale arbeidskapasitet. Forsøket vil stille store krav til din motivasjon.

Forsøkene vil bli gjennomført i en tilfeldig rekkefølge. Dette innebærer at du ikke får vite på forhånd hvilke av forsøkene du skal gjøre først og sist.

Din sikkerhet:

I forbindelse med undersøkelsene er det lagt stor vekt på din sikkerhet. Et generelt prinsipp er at nye teknikker og metoder blir grundig diskutert med eksperter på ulike områder og deretter utprøvd på instituttets forskere før andre forsøkspersoner blir brukt. Glyserolinfusjonsteknikken er utprøvd gjennom et pilotforsøk ved Universitetet i Lund og et tidligere forsøk her ved Arbeidsfysiologisk seksjon, mens alle de andre metoder vi vil benytte ved dette forsøket har vært rutinemessig i bruk ved seksjonen i mange år. Seksjonen har dessuten en uavhengig etisk komite som har vurdert opplegget for den undersøkelsen du har sagt deg villig til å være med på. Du er videre forsikret økonomisk i tilfelle sykefravær som følge av forsøk ved arbeidsfysiologisk seksjon.

Skulle det oppstå medisinske problemer som du tror har sammenheng med forsøkene, skal du snarest kontakte en av seksjonens leger, uansett tid på døgnet:

NAVN	PRIVATADRESSE	TELEFON
Roald Bahr	Flåtestadveien 111, 1415 Oppegård	99 10 88
Ole M. Sejersted	Abbedikollen 25, Oslo 2	52 29 32

I arbeidstiden skal du kontakte Arbeidsfysiologisk seksjon, Statens Arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) på telefon 46 68 50 hvor du kan spørre etter en av de ovenfor nevnte legene.

Nyttevirkning for deg:

Deltakelse i forsøkene vil stort sett ikke ha noen direkte nytte for deg, men det er mange som regner fysisk aktivitet som viktig for helse og trivsel. Deltakelse i forsøkene vil gi deg større innsikt i din egen reaksjon på fysisk aktivitet. Etter at prosjektet er avsluttet vil du dessuten få tilbud om informasjon om de resultatene vi er kommet frem til.

Vedlegg III

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 0800 Ankomst fastende

< > Urinprøve (0, kastes)

< > Veiling uten sko/t-shirt:
 kg

< > Tilkopling 1 venflon

< > Tilkopling HR

< > Tilkopling T_{RE}

< > Tilkopling BT

< > 0815 Hvile på seng i 25 min

< > 0840 Hvile-O₂ i 15 min (1)

< > 0855 Blodprøve (10 ml) (1)

< > T_{RE}:.....

< > HR:

< > BT:

< > 0945 Hvile-O₂ i 15 min (5)

< > 1000 Blodprøve (10 ml) (5)

< > T_{RE}:.....

< > HR:

< > BT:

< > 1045 Hvile-O₂ i 15 min (10)

< > 1100 Blodprøve (10 ml) (10)

< > T_{RE}:.....

< > HR:

< > BT:

< > 1100 Urinprøve (10), Volum:.....ml

< > 1100 Tilkopling 1 venflon

< > 1130 Blodprøve (1,5 ml) (11)

< > 1145 Hvile-O₂ i 15 min (15)

< > 1145 Blodprøve (1,5 ml) (12)

< > 1150 Blodprøve (1,5 ml) (13)

< > 1155 Blodprøve (1,5 ml) (14)

OK?	TID	PLAN	OPPGAVER	KOMMENTARER
< >	1200	Blodprøve (10 ml)	(15)
< >			TRE:.....	
< >			HR:	
< >			BT:	
< >	1200	Glyserolinjeksjon 2 mmol	(5ml)
< >	1200	Start glyserolinfusjon	
			Hastighet: 50 mmol/l - 450 ml/time	
< >	1200	Tid: 00.00 Vekt:	NB !!! HUSK Å STARTE KLOKKE !!!
< >	1210	Tid: 10.00 Vekt:	
< >	1215	Blodprøve (1,5 ml)	(16)
< >	1220	Tid: 20.00 Vekt:.....	
< >	1230	Blodprøve (1,5 ml)	(17)
< >	1230	Tid: 30.00 Vekt:.....	
< >	1240	Tid: 40.00 Vekt:	
< >	1245	Blodprøve (1,5 ml)	(18)
< >	1250	Tid: 50.00 Vekt:	
< >	1300	Blodprøve (1,5 ml)	(19)
< >	1300	Hvile O ₂ i 15 min	(20) NB! Husk resipient !!!
< >	1300	Tid: 60.00 Vekt:	
< >	1310	Tid: 70.00 Vekt:	
< >	1315	Bytte bag O ₂ -opptak	(23) NB! Husk resipient !!!
< >			TRE:.....	
< >			HR:	
< >			BT:	
< >	1315	Blodprøve (1,5 ml)	(20)
< >	1320	Tid: 80.00 Vekt:	
< >	1320	Blodprøve (1,5 ml)	(21)
< >	1325	Blodprøve (1,5 ml)	(22)
< >	1330	Blodprøve (10 ml)	(23)
< >	1330	Slutt bag	
< >			TRE:.....	

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > HR:

< > BT:

< > 1330 Slutt glyserolinfusjon

< > 1330 Tid: 90.00 Vekt:

< > 1330 Urinprøve (23), Volum:.....ml

< > 1400 Blodprøve (1,5 ml) (24)

< > 1430 Blodprøve (1,5 ml) (25)

< > 1445 Hvile O₂ i 15 min (29)

< > 1445 Blodprøve (1,5 ml) (26)

< > 1450 Blodprøve (1,5 ml) (27)

< > 1455 Blodprøve (1,5 ml) (28)

< > 1500 Blodprøve (10 ml) (29)

< > TRE:.....

< > HR:

< > BT:

< > 1500 Glyserolinjeksjon 2 mmol (5 ml)

< > 1500 Start glyserolinfusjon

Hastighet: 50 mmol/l - 450 ml/time

< > 1500 Tid: 00.00 Vekt: NB !!! HUSK Å STARTE KLOKKE

< > 1510 Tid: 10.00 Vekt:

< > 1515 Blodprøve (1,5 ml) (30)

< > 1520 Tid: 20.00 Vekt:

< > 1530 Tid: 30.00 Vekt:

< > 1530 Blodprøve (1,5 ml) (31)

< > 1540 Tid: 40.00 Vekt:

< > 1545 Blodprøve (1,5 ml) (32)

< > 1550 Tid: 50.00 Vekt:

< > 1600 Tid: 60.00 Vekt:

< > 1600 Blodprøve (1,5 ml) (33)

< > 1600 Hvile O₂ i 15 min (34) NB! Husk resipient !!!

< > 1610 Tid: 70.00 Vekt:

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 1615 Bytte bag O₂ -opptak (37) NB! Husk resipient !!!

< > TRE:.....

< > HR:

< > BT:

< > 1615 Blodprøve (1,5 ml) (34)

< > 1620 Tid: 80.00 Vekt:

< > 1620 Blodprøve (1,5 ml) (35)

< > 1625 Blodprøve (1,5 ml) (36)

< > 1630 Tid: 90.00 Vekt:

< > 1630 Slutt bag

< > TRE:.....

< > HR:

< > BT:

< > 1630 Blodprøve (10 ml) (37)

< > 1630 Frakopling HR, venflon, T_{RE}, BT

< > Urinprøve (37), Volum: ml

Forsøk slutt, betaling og mat !!!

Husk jerntabletter !!!

Vedlegg IV

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 0800 Ankomst fastende

< > Urinprøve (0, kastes)

< > Veiting uten sko/t-shirt:
 kg

< > Tilkopling 1 venflon

< > Tilkopling HR

< > Tilkopling T_{RE}

< > 0815 Hvile på seng i 25 min

< > 0840 Hvile-O₂ i 15 min (1)

< > 0855 Blodprøve (10 ml) (1)

< > T_{RE}:.....

< > HR:

< > 0900 Start sykling - nullstille Joule-meter
 Belastning: kg - W
 Trampfrekvens: 75 opm
 Totalt arbeid: J

< > 0912 Arbeids-O₂ i 2 min (2)

< > 0915 Blodprøve (10 ml) (2)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 0927 Arbeids-O₂ i 2 min (3)

< > 0930 Blodprøve (10 ml) (3)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 0942 Arbeids-O₂ i 2 min (4)

< > 0945 Blodprøve (10 ml) (4)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 0957 Arbeids-O₂ i 2 min (5)

< > 1000 Blodprøve (10 ml) (5)

< > T_{RE}:.....

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > HR:

< > 1000 Hvile O₂ i 1 time (6) NB! Husk resipient !!!

< > 1005 Start ny bag (7)

< > 1005 Blodprøve (10 ml) (6)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1015 Start ny bag (8)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1015 Blodprøve (10 ml) (7)

< > 1030 Start ny bag (9)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1030 Blodprøve (10 ml) (8)

< > 1045 Start ny bag (10)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1045 Blodprøve (10 ml) (9)

< > 1100 Slutt kontinuerlig O₂ -opptak

< > T_{RE}:.....

< > HR:

< > 1100 Blodprøve (10 ml) (10)

< > 1100 Urinprøve (10), Volum:..... ml

< > 1130 Blodprøve (10 ml) (11)

< > 1145 Hvile-O₂ i 15 min (15)

< > 1145 Blodprøve (1,5 ml) (12)

< > 1150 Blodprøve (1,5 ml) (13)

< > 1155 Blodprøve (1,5 ml) (14)

< > 1200 Blodprøve (10 ml) (15)

< > TRE:.....

< > HR:

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 1430 Blodprøve (10 ml) (25)

< > 1445 Hvile O₂ i 15 min (29)

< > 1445 Blodprøve (1,5 ml) (26)

< > 1450 Blodprøve (1,5 ml) (27)

< > 1455 Blodprøve (1,5 ml) (28)

< > 1500 Blodprøve (10 ml) (29)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1500 Glyserolinjeksjon 2 mmol (5 ml)

< > 1500 Start glyserolinfusjon

Hastighet: 50 mmol/l - 450 ml/time

< > 1500 Tid: 00.00 Vekt: NB !!! HUSK Å STARTE KLOKKE

< > 1510 Tid: 10.00 Vekt:

< > 1515 Blodprøve (1,5 ml) (30)

< > 1520 Tid: 20.00 Vekt:

< > 1530 Tid: 30.00 Vekt:

< > 1530 Blodprøve (1,5 ml) (31)

< > 1540 Tid: 40.00 Vekt:

< > 1545 Blodprøve (10 ml) (32)

< > 1550 Tid: 50.00 Vekt:

< > 1600 Tid: 60.00 Vekt:

< > 1600 Blodprøve (1,5 ml) (33)

< > 1600 Hvile-O₂ i 15 min (34) NB! Husk resipient !!!

< > 1610 Tid: 70.00 Vekt:

< > 1615 Bytte bag O₂-opptak (37) NB! Husk resipient !!!

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1615 Blodprøve (1,5 ml) (34)

< > 1620 Tid: 80.00 Vekt:

< > 1620 Blodprøve (1,5 ml) (35)

< > 1625 Blodprøve (1,5 ml) (36)

DATO:

FORSØKSPERSON:

ARB.FORSØK UTEN β -BLOKADE 5

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 1630 Tid: 90.00 Vekt:

< > 1630 Blodprøve (10 ml) (37)

< > 1630 Slutt bag

< > TRE:

< > HR:

< > 1630 Slutt glyserolinfusjon

< > 1630 Frakopling HR, venflon, T_{RE} , BT

< > 1630 Urinprøve (37), Volum: ml

Forsøk slutt, betaling og mat !!!

Husk jerntabletter !!!

Vedlegg V

DATO:

FORSØKSPERSON:

ARB.FORSØK MED β -BLOKADE 1

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 0800 Ankomst fastende

< > Urinprøve (0, kastes)

< > Veiing uten sko/t-shirt:
 kg

< > Tilkopling 1 venflon

< > Tilkopling HR

< > Tilkopling T_{RE}

< > 0815 Hvile på seng i 25 min

< > 0840 Hvile-O₂ i 15 min (1)

< > 0855 Blodprøve (10 ml) (1)

< > T_{RE}:.....

< > HR:

< > 0900 Start sykling - nullstille Joule-meter

 Belastning: kg - W

 Trampfrekvens: 75 opm

 Totalt arbeid: J

< > 0912 Arbeids-O₂ i 2 min (2)

< > 0915 Blodprøve (10 ml) (2)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 0927 Arbeids-O₂ i 2 min (3)

< > 0930 Blodprøve (10 ml) (3)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 0942 Arbeids-O₂ i 2 min (4)

< > 0945 Blodprøve (10 ml) (4)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 0957 Arbeids-O₂ i 2 min (5)

< > 1000 Blodprøve (10 ml) (5)

< > T_{RE}:.....

DATO:

FORSØKSPERSON:

ARB.FORSØK MED β -BLOKADE 2

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > HR:

< > 1000 Hvile O₂ i 1 time (6) NB! Husk resipient !!!

< > 1000 Propranololinjeksjon

Dose:mg

< > 1005 Start ny bag (7)

< > 1005 Blodprøve (10 ml) (6)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1015 Start ny bag (8)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1015 Blodprøve (10 ml) (7)

< > 1030 Start ny bag (9)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1030 Blodprøve (10 ml) (8)

< > 1045 Start ny bag (10)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1045 Blodprøve (10 ml) (9)

< > 1100 Slutt kontinuerlig O₂ -opptak

< > T_{RE}:.....

< > HR:

< > 1100 Blodprøve (10 ml) (10)

< > 1100 Urinprøve (10), Volum:..... ml

< > 1130 Blodprøve (10 ml) (11)

< > 1145 Hvile-O₂ i 15 min (15)

< > 1145 Blodprøve (1,5 ml) (12)

< > 1150 Blodprøve (1,5 ml) (13)

< > 1155 Blodprøve (1,5 ml) (14)

< > 1200 Blodprøve (10 ml) (15)

DATO:

FORSØKSPERSON:

ARB.FORSØK MED β -BLOKADE 3

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1200 Glyserolinjeksjon 2 mmol (5ml)

< > 1200 Start glyserolinfusjon

Hastighet: 50 mmol/l - 450 ml/time

< > 1200 Tid: 00.00 Vekt: NB !!! HUSK Å STARTE KLOKKE !!!

< > 1210 Tid: 10.00 Vekt:

< > 1215 Blodprøve (1,5 ml) (16)

< > 1220 Tid: 20.00 Vekt:.....

< > 1230 Blodprøve (1,5 ml) (17)

< > 1230 Tid: 30.00 Vekt:.....

< > 1240 Tid: 40.00 Vekt:

< > 1245 Blodprøve (10 ml) (18)

< > 1250 Tid: 50.00 Vekt:

< > 1300 Blodprøve (1,5 ml) (19)

< > 1300 Hvile O₂ i 15 min (20) NB! Husk resipient !!!

< > 1300 Tid: 60.00 Vekt:

< > 1310 Tid: 70.00 Vekt:

< > 1315 Bytte bag O₂-opptak (23) NB! Husk resipient !!!

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1315 Blodprøve (1,5 ml) (20)

< > 1320 Tid: 80.00 Vekt:

< > 1320 Blodprøve (1,5 ml) (21)

< > 1325 Blodprøve (1,5 ml) (22)

< > 1330 Blodprøve (10 ml) (23)

< > 1330 Slutt bag

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1330 Slutt glyserolinfusjon

< > 1330 Tid: 90.00 Vekt:

DATE:

FORSEKSPERSON:

ARB.FORSOK MED β -BLOKADE 4

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 1330 Propranololinjeksjon

Dose:mg

< > 1330 Urinprøve (23), Volum:ml

< > 1400 Blodprøve (1,5 ml) (24)

< > 1430 Blodprøve (10 ml) (25)

< > 1445 Hvile O₂ i 15 min (29)

< > 1445 Blodprøve (1,5 ml) (26)

< > 1450 Blodprøve (1,5 ml) (27)

< > 1455 Blodprøve (1,5 ml) (28)

< > 1500 Blodprøve (10 ml) (29)

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1500 Glyserolinjeksjon 2 mmol (5 ml)

< > 1500 Start glyserolinfusjon

Hastighet: 50 mmol/l - 450 ml/time

< > 1500 Tid: 00.00 Vekt: NB !!! HUSK Å STARTE KLOKKE

< > 1510 Tid: 10.00 Vekt:

< > 1515 Blodprøve (1,5 ml) (30)

< > 1520 Tid: 20.00 Vekt:

< > 1530 Tid: 30.00 Vekt:

< > 1530 Blodprøve (1,5 ml) (31)

< > 1540 Tid: 40.00 Vekt:

< > 1545 Blodprøve (10 ml) (32)

< > 1550 Tid: 50.00 Vekt:

< > 1600 Tid: 60.00 Vekt:

< > 1600 Blodprøve (1,5 ml) (33)

< > 1600 Hvile-O₂ i 15 min (34) NB! Husk resipient !!!

< > 1610 Tid: 70.00 Vekt:

< > 1615 Bytte bag O₂-opptak (37) NB! Husk resipient !!!

< > TRE:.....

< > HR:

DATO:

FORSØKSPERSON:

ARB.FORSØK MED β -BLOKADE 5

OK? TID PLAN OPPGAVER

KOMMENTARER

< > 1615 Blodprøve (1,5 ml) (34)

< > 1620 Tid: 80.00 Vekt:

< > 1620 Blodprøve (1,5 ml) (35)

< > 1625 Blodprøve (1,5 ml) (36)

< > 1630 Tid: 90.00 Vekt:

< > 1630 Blodprøve (10 ml) (37)

< > 1630 Slutt bag

< > TRE:.....

< > HR:

< > 1630 Slutt glyserolinfusjon

< > 1630 Frakopling HR, venflon, T_{RE}, BT

< > 1630 Urinprøve (37), Volum: ml

Forsøk slutt, betaling og mat !!!

Husk jerntabletter !!!