



Høgskulen på Vestlandet

Masteroppgave

MAFYS602-O-2022-VÅR-FLOWassign

Predefinert informasjon

Startdato:	09-05-2022 09:00	Termin:	2022 VÅR
Sluttdato:	16-05-2022 14:00	Vurderingsform:	Norsk 6-trinns skala (A-F)
Eksamensform:	Masteroppgave		
Flowkode:	203 MAFYS602 1 O 2022 VÅR		
Intern sensor:	(Anonymisert)		

Deltaker

Kandidatnr.:	411
--------------	-----

Informasjon fra deltaker

Antall ord *:	13659
---------------	-------

Egenerklæring *: Ja

Jeg bekrefter at jeg har Ja registrert oppgavetittelen på norsk og engelsk i StudentWeb og vet at denne vil stå på vitnemålet mitt *:

Jeg godkjenner autalen om publisering av masteroppgaven min *

Ja

Er masteroppgaven skrevet som del av et større forskningsprosjekt ved HVL? *

Ja, Populasjonsbasert longitudinell kontrollert observasjon-studie av ekstremt premature ved HUS

Er masteroppgaven skrevet ved bedrift/uirksomhet i næringsliv eller offentlig sektor? *

Nei



MASTEROPPGAVE

Assosiasjoner mellom oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon hos voksne født ekstremt prematurt

Association between oxygen-consumption, diffusion capacity and bronchial dimension in adults born extremely preterm

Gry Janita Olsson

Master i klinisk fysioterapi med fordypning i hjerte- og lungefysioterapi

Institutt for fysioterapi

Avdeling for helse- og sosialfag

Veileder: Ola Drange Røksund

Innleveringsdato: 16.05.22

Antall ord: 13 659 ekskludert referanseliste

Jeg bekrefter at arbeidet er selvstendig utarbeidet, og at referanser/kildehenvisninger til alle kilder som er brukt i arbeidet er oppgitt, jf. Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet, § 12-1.

Sammendrag

Bakgrunn: Når et barn blir født prematurt skjer det en avbrytelse av lungeutviklingen, slik at videre utvikling må foregå utenfor livmoren. Prematurfødsel kan gi nevrologiske svekkelser og redusert lungeutvikling. Voksne ekstremt prematurfødte (EP-fødte) har redusert bronkial dimensjon, redusert diffusjonskapasitet og noe redusert arbeidskapasitet.

Hensikt: Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om variabler knyttet til lungefunksjon kan ha forklaringskraft på maksimalt oksygenopptak hos de født EP i voksen alder. Det vil bli undersøkt om det er assosiasjon mellom maksimalt oksygenopptak (peak VO_2 ml/min/kg), diffusjonskapasitet (z- K_{CO}) og bronkialdimensjon (z-FEV₁), og om diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon er en del av forklaringen på målt maksimalt oksygenopptak.

Metode: En kohort med voksne, født i 1982-1985 ved gestasjonsalder 28 uker eller tidligere ble undersøkt ved 35-års alder, og det ble inkludert matchende terminfødte kontrollpersoner som ble valgt ut ifra at de var født tidsmessig nærmest. De gjennomførte test av ergospirometri, single breath-test og spirometri. Multippel regresjonsanalyse ble brukt for å analysere effekten av de uavhengige variabler (z-FEV₁ og z- K_{CO}) på den avhengige variabelen oksygenopptak (peak VO_2 ml/min/kg).

Resultater: Peak VO_2 ml/kg/min, z-FEV₁ og z- K_{CO} var signifikant lavere hos de EP-fødte sammenlignet med kontrollgruppen. I regresjonsanalysen ble det funnet en signifikant korrelasjon mellom peak VO_2 ml/min/kg og z-FEV₁ og z- K_{CO} hos EP-gruppen ($r = 0.29$; $n = 23$; $p = 0.031$). I kontrollgruppen var det også signifikant korrelasjon i modellen. Splittet opp hadde z-FEV₁ som hadde størst forklaringskraft på peak VO_2 (20.5 % i EP-gruppen og 29.8 % i kontrollgruppen). Dette var statistisk signifikant. Z- K_{CO} forklarer 1.8 % av resultatet på oksygenopptaket i EP-gruppen (3.6 % i kontrollgruppen), men dette var ikke statistisk

signifikant.

Konklusjon: Denne studien viser at det er noe assosiasjon mellom maksimalt oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon hos voksne født EP. Sammenslått hadde z-FEV₁ og z-K_{CO} signifikant forklaringskraft på variansen i oksygenopptaket. Separat var det bare z-FEV₁ som hadde signifikant forklaringskraft, og kunne forklare 20 % av variasjonen til oksygenopptaket. Resultatet viser også at i voksen alder har ekstremt prematurfødte signifikant lavere oksygenopptak, bronkial dimensjon og diffusjonskapasitet enn de som er født til termin.

Abstract

Background: When a child is born prematurely it leads to an abruption of normal lung development, and development needs to continue outside the womb. Premature birth can lead to neurological deficits and lung abnormalities. Extremely premature born (EP-born) adults have reduced bronchial dimension, reduced diffusion capacity and some reduced training capacity.

Aims: The aim of this study is to investigate if there are lung variables which can explain the results on maximal oxygen uptake in adults born EP. Is there association between maximal oxygen uptake (peak VO₂ ml/min/kg), diffusion capacity (z-K_{CO}) and bronchial dimension (z-FEV₁)? Is diffusion capacity and bronchial dimension an explanation on variations in measured maximal oxygen uptake?

Methods: A cohort of adults, born in 1982–1985 at gestational age 28 weeks or earlier, were examined at 35 years of age together with individually matched term-born control subjects, using a cardiopulmonary treadmill test, single-breath-test and spirometry-test. Multiple

regression analysis was used to analyse the effect of two independent variables (FEV₁ z-score and K_{CO} z-score) on the dependent variable oxygen uptake (peak VO₂).

Results: There was significant lower scores on VO₂ ml/kg/min, z-FEV₁ and z-K_{CO} in EP-born adults compared to the control group. The regression analysis found a significant positive association between peak VO₂ ml/min/kg and z-FEV₁ and z-K_{CO} in the EP-group ($r = 0.29$; $n = 23$; $p = 0.031$). The correlation model was also significant in the control group. Separately did z-FEV₁ have the highest association with peak VO₂ ml/min/kg (20.5 % of the variations in the EP-group, and 29.8 % in the control group). The result was statistically significant. Z-K_{CO} explained 1.8 % of the variation on VO₂ ml/min/kg in the EP-group (3.6 % in the control group), but the results were not of statistically significance.

Conclusion: This study shows that there is some association between maximal oxygen uptake, diffusion capacity and bronchial dimension in EP-born. Combined did z-FEV₁ and z-K_{CO} have statistical significance on the variation of oxygen uptake. Separately did only z-FEV₁ have a significant association and can explain 20 % of the variation in maximal oxygen uptake in EP-born.

Forord

Etter å ha jobbet med rehabilitering i flere år, har jeg opparbeidet meg en del klinisk erfaring relatert til fysioterapi for lunge- og hjertepasienter. Det har vært interessant å lære om hvordan det å bli født prematurt har innvirkning på fysiologiske parameter, også i voksen alder. I rehabiliteringen er kliniske tester som spirometri og ergospirometri en del av utredningen som pasientene gjennomgår, og det har vært spennende å fordype seg i disse testene i tillegg til å lære mer om testing av diffusjonskapasitet. Jeg har i løpet av min masteroppgave fått dypere innsikt i ulike faktorer sin innvirkning og assosiasjon på fysisk arbeidskapasitet.

Proessen har vært tidkrevende og utfordrende, men det har også vært en læringsprosess som jeg har vokst på. Flere har hjulpet meg godt underveis, og jeg skylder flere en stor takk for at jeg kom i mål med oppgaven.

Tusen takk til min hovedveileder Ola Drange Røksund ved høyskolen i Bergen for god veiledning og konstruktive tilbakemeldinger underveis i prosessen. Tusen takk til Maria Vollsæter, lege og forsker ved Haukeland universitetssykehus. For god veiledning og hjelp med statistikken og svært hjelpsomme tilbakemeldinger. Og tusen takk til biveileder Merete Salveson Engeset for gode innspill i skriveprosessen og oppmuntrende ord underveis.

Jeg vil også rette en stor takk til Unicare Hokksund for deres positive innstilling til fagutvikling da jeg ønsket å fordype meg i hjerte- og lungefysioterapi, og for at jeg fikk innvilget permisjon til utdannelsen. Jeg er takknemlig for alle fine kollegaer som har heiet på meg.

Takk til Norsk Fysioterapifond for utdanningsstipend for etter- og videreutdanning.

Spesielt stor takk til min samboer som har vært utrolig flink til å holde humøret mitt oppe de gangene jeg har vært frustrert eller stresset, og kommet med gode råd de gangene jeg har trengt det. Til familie og venner: takk for støtte, forståelse og oppmuntringer. Gleder meg til nye eventyr med dere.

Forkortelser og definisjoner

Forkortelser

ATS	American Thoracic Society
A-vO_2	Arteriovenøs oksygendifferanse
BPD	Bronkopulmonal dysplasi
CH₄	Metan
CO	Karbonmonoksid
CPET	Cardiopulmonary exercise testing/ergospiometri
D_L	Lungenes diffusjonskapasitet
DL_{CO}	Diffusjonskapasitet av karbonmonoksid i lungene
EP	Ekstremt prematurt
ERS	European Respiratory Society
FEV₁	Forsert ekspiratorisk volum under første sekund av ekspirasjon
FVC	Forsert vitalkapasitet
GLI	Global Lung Function Initiative
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HF	Hjertefrekvens
HUS	Haukeland universitetssykehus
K_{CO}	Karbonmonoksid overføringskoeffisient
KI	Konfidensintervall
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
Maks VO_2	Maksimalt oksygenopptak - oksygenopptak ved maksimal ytelse
N₂	Nitrogen
O₂	Oksygen

Peak VO₂	Peak oksygenopptak - høyest målte oksygenopptak
RV	Residualvolum
SD	Standarddeviasjon
SV	Slagvolum
TLC	Total lungekapasitet
TV	Tidal volum
V_A	Alveolart volum
V_D	Anatomisk eller mekanisk dødrom
V_I	Inspirert volum

Definisjoner

Arbeidskapasitet – Her definert som mengden fysisk anstrengelse en person kan tåle i en bestemt aktivitet, ved høyest målte oksygenopptak (peak VO₂)

Ekstremt prematur – Spedbarn født i uke 28 eller tidligere

Eksaserbasjoner – Forverring av symptomer ved sykdom

Gestasjonsalder – Estimering av hvor langt på vei fosteret er i graviditeten

Morbiditet – Sykelighet

Ventilasjon - Transporten og utvekslingen av luft i lungene

Perfusjon - Graden av pulmonal sirkulasjon og gjennomvasking av blod i lungene

Diffusjonskapasitet - Betegnelsen på transporten av gass i alveolene i lungene over til blodet

Alveolarkapillær membran – Kalles også blod-gass barrieren. Beskyttende barriere mellom alveolene og pulmonale kapillærer.

Innhold

Sammendrag	2
Abstract	3
Forord	5
Forkortelser og definisjoner	7
Forkortelser	7
Definisjoner	8
1. Innledning.....	12
1.1 Bakgrunn	12
1.2 Formål og problemstilling	13
1.3 Forskningsspørsmål.....	14
1.4 Begrunnelse for egen motivasjon til å utforske temaet	14
1.5 Oppgavens målgruppe og prosjektets relevans for fysioterapi.....	14
2. Teoretisk forankring	15
2.1 Prematurfødte	15
2.1.2 Lungenes utvikling	16
2.1.3 Lungefunksjon hos premature	17
2.2 Ventilasjon og gassutveksling	19
2.3 Oksygenopptak	21
2.3.2 Arbeidskapasitet	22

2.3.3 Ergospirometri	23
2.4 Spirometri og bronkial dimensjon	23
2.5 Diffusjonskapasitet.....	24
2.6 Bruk av z-scores og referanseverdier.....	26
3. Materiale og metode.....	27
3.1 Vitenskapsteoretisk forankring.....	27
3.2 Metodisk tilnærming og design	28
3.2.2 Testutvalg.....	29
3.2.3 Datainnsamling	30
3.3 Målemetoder	31
3.3.1 Ergospirometri for måling av oksygenopptak.....	31
3.3.2 Spirometri	32
3.3.3 Diffusjonskapasitet – «Single breath test»	33
3.4 Analyse av datamaterialet	35
3.5 Etske vurderinger	35
4. Resultat.....	37
4.1 Testutvalget	37
4.2 Verdier hos de som gjennomførte CPET.....	41
4.3 Korrelasjoner og regresjonsanalyse.....	42
5. Diskusjon	43
5.2 Utvalget.....	43

5.3 Diskusjon av resultater.....	46
5.3.1 Lungefunksjonsmålinger og forskjeller mellom EP og kontrollgruppe.....	46
5.3.2 Forskjeller lungefunksjonsmål mellom de som testet CPET og de som ikke testet CPET	47
5.3.3 Assosiasjon mellom oksygenopptak, bronkial dimensjon og diffusjonskapasitet	48
5.4 Metodiske valg og metodekritikk	50
5.4.1 Ergospirometri med måling av peak oksygenopptak	50
5.4.2 Spirometrimåling av bronkial dimensjon.....	50
5.4.3 Diffusjonskapasitet med «single breath test»	51
5.5 Validitet	52
5.5.2 Intern validitet.....	52
5.5.3 Ekstern validitet	53
5.6 Relevans av funnene for fysioterapi	54
5.7 Videre forskning	55
6. Konklusjon	55
7. Litteraturliste.....	56
Tabelloversikt.....	63
Figuroversikt.....	63
Bildeoversikt.....	63

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Definisjonen på prematur fødsel er spedbarn som er født levende før uke 37 av svangerskapet (WHO, 2018). Ekstremt premature (EP) er spedbarn som er født i uke 28 eller tidligere (Vogel et al., 2016, s. 2). Når et barn blir født prematurt skjer en avbrytelse av organutvikling, noe som krever at fortsettelse av utviklingen foregår utenfor livmoren. Prematurfødsel kan gi nevrologiske svekkelser og redusert lungeutvikling (Baker & Alvira, 2014, s. 307; Mwaniki et al., 2012, s. 449).

Senere i livet har forskning vist at EP-fødte har redusert bronkial dimensjon målt med spirometri, redusert diffusjonskapasitet og noe redusert arbeidskapasitet (Bårdsen et al., 2022, s. 3-4; Clemm et al., 2014, s. 539; Satrell et al., 2021, s. 15). Arbeidskapasitet avhenger av hvor mye oksygen kroppen klarer å nyttiggjøre seg (oksygenopptak), og kan beskrives som mengden fysisk anstrengelse en person kan tåle i en bestemt aktivitet (Clemm et al., 2012, s. 98). Diffusjonskapasitet er betegnelsen på transporten av gass i alveolene i lungene over til blodet (Wagner, 2015, s. 228), mens bronkial dimensjon sier noe om luftstrømmen i luftveiene og lungene (McArdle et al., 2015, s. 909).

Det er observert at EP-fødte er mindre aktive sammenlignet med terminfødte, men at de responderer på fysisk aktivitet på samme måte som terminfødte og mengde tid brukt på fysisk aktivitet gir positivt utslag på oksygenopptak (Clemm et al., 2012, s. 102-104).

Prematurfødte kan ha behov for fysioterapeutiske tiltak allerede når de er nyfødte på intensivavdelingen, og noen vil ha behov for fysioterapeutisk oppfølging videre inn i voksenlivet. Prematurfødte blir ofte henvist til fysioterapi hvis de har symptomatisk

lungeproblematikk eller motoriske utfordringer. Vedvarende funksjonsnedsettelse kan påvirke evnen til å delta i hverdagslige aktiviteter. Rent praktisk kan vi som fysioterapeuter veilede og komme med kliniske anbefalinger rundt livsstil og trening for å hjelpe personer født prematurt til å få best mulig livskvalitet. Selv om det ikke er mulig å endre strukturen og bronkial dimensjon i lungene, er arbeidskapasiteten påvirkbar, og kan kompensere for redusert lungefunksjon (McArdle et al., 2015, s. 295).

Til min kjennskap er det ingen studier som har undersøkt i hvilken grad arbeidskapasiteten til EP-født er assosiert med diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon, men det finnes studier som har sett på dette i normalpopulasjon og eldre (Hassel et al., 2015; Rasch-Halvorsen et al., 2019). Denne oppgaven vil undersøke om diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon har en forklaringskraft på oksygenopptaket hos voksne født EP. Hensikt og problemstilling vil bli beskrevet, underbygget med teoretisk forankring. Deretter vil resultatene legges frem, etterfulgt av diskusjon av funnene og til slutt konklusjon.

1.2 Formål og problemstilling

Det er forsket en del på premature, men det trengs flere studier som undersøker de i voksen alder for å få mer innsikt i langtidseffektene av det å bli født for tidlig. I denne oppgaven er det fokus på kardiorespiratoriske forhold. Hos friske mennesker er ikke lungene en begrensende faktor for arbeidskapasiteten (McArdle et al., 2015, s. 295), men det er det trolig for de som er født ekstremt prematurt. Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om variabler knyttet til lungefunksjon kan ha forklaringskraft på maksimalt oksygenopptak hos de født EP i voksen alder. Det vil bli undersøkt om det er assosiasjon mellom maksimalt oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkialdimensjon, og om diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon er en del av forklaringen på målt oksygenopptak. I tillegg vil oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon bli undersøkt og sammenlignet med terminfødte kontrollere.

1.3 Forskningsspørsmål

- Er det en assosiasjon mellom diffusjonskapasitet og maksimalt oksygenopptak hos voksne født ekstremt prematurt?
- Er det en assosiasjon mellom bronkial dimensjon og maksimalt oksygenopptak hos voksne født ekstremt prematurt?

1.4 Begrunnelse for egen motivasjon til å utforske temaet

Gjennom masterstudiet har vi lært om hvordan prematurfødsel påvirker lungeutvikling, og at det å bli født for tidlig også kan ha påvirkning på helse videre inn i livet. Dette var et tema jeg syntes var interessant og som jeg ønsket å utforske videre.

Til vanlig jobber jeg som fysioterapeut ved et rehabiliteringssenter der jeg blant annet møter mange pasienter med lungesykdom. Tidligere hadde jeg ikke tenkt på prematurfødsel som en risikofaktor for å ha lungeplager, og jeg innså at det ville være spennende å lære mer om hvordan lungeutvikling henger sammen med lungehelse, og få en dypere forståelse om hvordan ulike lungeparameter påvirker arbeidskapasiteten til pasientene.

1.5 Oppgavens målgruppe og prosjektets relevans for fysioterapi

Oppgaven er skrevet fra et fysioterapeutisk perspektiv, men denne kunnskapen er også relevant for alt annet av helsepersonell som jobber med pasienter som er født prematurt eller har lungeproblematikk.

Dette er en pasientgruppe fysioterapeuter møter på nyfødtintensiven, men også i klinikken når de kommer for videre oppfølging under oppveksten. Ifølge Helsedirektoratet sine nasjonale faglige retningslinjer er det anbefalt med behandling av fysioterapeut ved motoriske vansker hos premature barn (Markestad et al., 2007, s. 30). Ifølge Baker og Alvira er det også viktig at de blir fulgt opp langsiktig vedrørende sin lungehelse. Dette gjelder også

de som aldri har fått en diagnose relatert til sin premature fødsel, siden flere har lungeabnormaliteter som er ikke er symptomatiske (Baker & Alvira, 2014, s. 307, 310).

Flere studier har i senere tid vist at de som er født EP er disponert for å utvikle kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) tidlig i voksen alder (Bårdsen et al., 2022, s. 5; Filippone et al., 2012, s. 1255-1256). Sånn sett kan det hende at det er flere voksne prematurfødte som går til fysioterapibehandling, uten at behandleren egentlig har noe formening om at de er prematurfødte.

Oppgaven kan bidra til en bevisstgjøring rundt sammenheng på redusert arbeidskapasitet og lungefunksjon hos pasienter som er født EP. Ved å undersøke assosiasjoner mellom ulike kardiorespiratoriske forholdene kan dette bidra til dypere innsikt om hvordan underutviklede premature lunger påvirker pasientene. Økt kunnskap om fysiologiske sammenhenger kan bidra til bedre pasienttilpassede fysioterapeutiske tiltak.

2. Teoretisk forankring

2.1 Prematurfødte

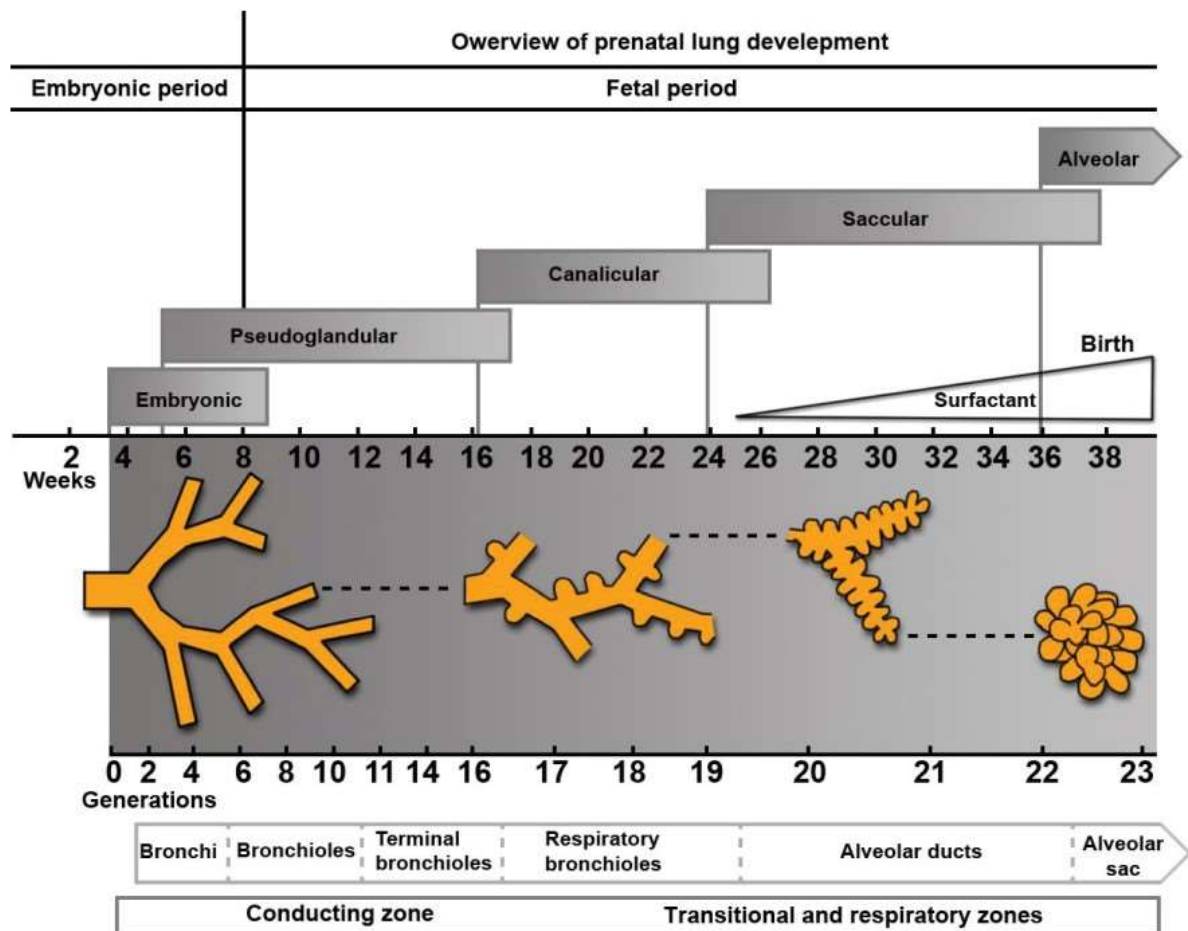
De siste tiårene har det vært en økning i antall premature fødsler (Chang et al., 2013, s. 228-231). I 2010 var det et globalt gjennomsnitt på 11 % som ble født prematurt (Blencowe et al., 2012, s. 2167). Til tross for økning av prematurfødsler, har global barnedødelighet gått ned vesentlig de siste årene (Sharrow et al., 2020, s. 8-9). Hvor mange uker for tidlig de blir født har stor påvirkning på overlevelse. Overlevelseshastighet etter ett år hos norske barn født levende i 2013-2014 var på 18 % hvis de ble født i uke 22, 56 % i uke 24 og 90 % ved uke 26 (Stensvold et al., 2017, s. 3).

Det er en del risikoer forbundet med å bli født for tidlig. De EP-fødte er utsatt for en rekke

nevrologiske funksjonsnedsettelse. De vanligste er kognitive vansker, cerebral parese, synsproblemer og hørselsvansker (Mwaniki et al., 2012, s. 447). En systematisk oversikt av Folkehelseinstituttet viste at det er rundt 37 % som får en form for funksjonsnedsettelse hvis de er født i uke 22, mens mellom 20 % og 11 % får funksjonsnedsettelse hvis de blir født mellom uke 23-25 (Myrhaug et al., 2017, s. 46). Det er også påvist at de har dårligere lungefunksjon som barn og i voksen alder sammenlignet med andre som er født til termin (Baker & Alvira, 2014, s. 310; Bårdsen et al., 2022, s. 3-5).

2.1.2 Lungenes utvikling

Utviklingen av lungene er kompleks og deles inn i ulike faser under svangerskapet. Den første er embryotisk periode (uke 0-6), den andre er pseudoglandular periode (uke 6-16), canalicular periode (uke 16-24) og saccular periode (uke 24-40) (Smith et al., 2009, s. 135-138). I embryotisk periode begynner formasjonen av lungene, og videre i pseudoglandular fase formes det bronkiale treet (Schittny, 2017, s. 429-431). Det er i saccular periode at alveolene begynner å dannes. I tillegg blir alveolarkapillær membran tynnere og det utvikles flere pulmonale kapillærer som gjør området for gassutveksling større (Baker & Alvira, 2014, s. 306; Smith et al., 2009, s. 136). Produksjon av surfaktant begynner ikke før i uke 35 (Hough, 2018, s. 339). Surfaktant er viktig for å holde alveolene åpne under gassutveksling og forhindrer at de ikke klapper sammen (McArdle et al., 2015, s. 258).



Created by Thor Andre Ellingsen

Figur 1: Illustrasjon av prenatal lungeutvikling. Lagd av Thor Andre Ellingsen, og tidligere publisert i Hege Clemm sin doktorgradsavhandling (Clemm, 2015, s. 19). Publisert med tillatelse.

2.1.3 Lungefunksjon hos premature

Når et spedbarn blir født prematurt skjer det en avbrytelse av utviklingen av alveolene i lungene, som kan forårsake bronchopulmonal dysplasi (BPD) (Baker & Alvira, 2014, s. 306). Ved BPD blir det inflammasjon i lungene som forstyrrer produksjonen av surfaktant og kan føre til arrdannelse i lungene, stive lunger og pulmonal hypertensjon (Hough, 2018, s. 341). Spedbarn med BPD trenger intensivbehandling med respirasjonshjelp som også kan være skadelig for underutviklede lunger (Hough, 2018, s. 347, 349-350) Hos mange med BPD kan det observeres vedvarende luftveisobstruksjon og nedsatt utvikling av lungene (Thébaud et al., 2019, s. 17). Undersøkelser har vist at de har forenklede alveoler, som karakteriseres ved

at de er færre og større anatomisk. I tillegg er det observert at de har redusert pulmonal kapillær utvikling. Dette fører til reduksjon av effektivt område til å utføre gassutveksling (Baker & Alvira, 2014, s. 308-309; Coalson, 2006, s. 181). Mange som overlever prematur fødsel har lungeabnormaliteter som er ikke er symptomatiske, og de har kanskje heller aldri har fått BPD-diagnosen (Baker & Alvira, 2014, s. 307).

I Norge forsøkes det å redde fosteret når det antas å være levedyktig, som er etter uke 22 av svangerskapet (Helsedirektoratet, 2019). Før det er lungene for underutviklede til at de klarer å ta opp tilstrekkelig med oksygen, som igjen ikke er forenelig med liv. Videre utvikling av alveolene fortsetter også etter at barnet er født inn i ungdomsårene og voksen alder (Narayanan et al., 2012, s. 188). Undersøkelser gjort med magnetresonanstomografi (MR) tyder på at denne utviklingen også skjer for de som er født prematurt (Narayanan et al., 2013, s. 1105-1107).

Til tross for at lungene fortsetter å utvikle seg inn i voksen alder, har studier vist at den ugunstige starten på livet påvirker lungefunksjonen negativt når det sammenlignes med andre som er født til termin (Vrijlandt et al., 2006, s. 892-893). Tidligere studier har vist at EP-fødte har redusert pulmonal diffusjonskapasitet sammenlignet med terminfødte (Satrell et al., 2021, s. 9-10). Utvikling fra barn til voksen var parallell i begge grupper, det vil si uten tegn til at de EP-fødte verken tok igjen eller hadde noe reduksjon i diffusjonskapasiteten sammenlignet med den terminfødte kontrollgruppen ved alder 25 år (Satrell et al., 2021, s. 9-10). En studie av Bårdsen et al. (2022), hvor lungefunksjon ble målt med spirometri viste også lavere verdier hos unge voksne født EP. Også her utviklet verdiene seg parallelt og det ble også observert en forventet nedgang i verdier i begge gruppene i fra alder 25 til 35 år (Bårdsen et al., 2022, s. 3-4).

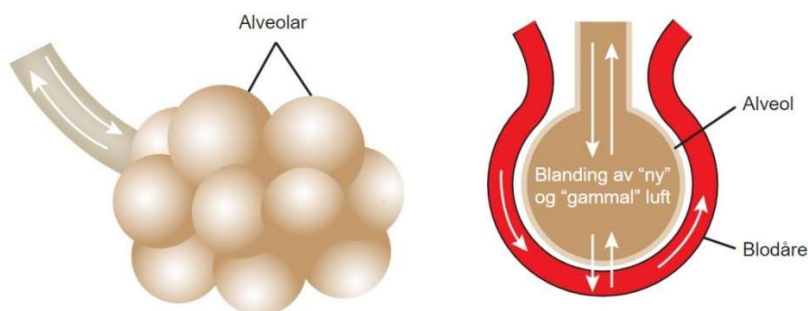
Det er forsket på at EP-fødte kan ha redusert oksygenopptak sammenlignet med terminfødte, men forskningen spriker. En tidligere studie gjort ved Haukeland

universitetssykehus (HUS) har vist at de ekstremt premature hadde nært normale verdier på oksygenopptak (peak VO_2) (Clemm et al., 2014, s. 539). En eldre studie av Kilbride et al 2003 viste at det var statistisk signifikant forskjell på oksygenopptak mellom de premature og kontrollgruppen, men her var de premature mindre utviklet ved fødsel sammenlignet med studien ved HUS (Clemm et al., 2014, s. 539; Kilbride et al., 2003, s. 489-490).

Flere studier viser til at ekstremt premature er i risiko for å utvikle KOLS. De er mer utsatt for infeksjon som spedbarn, som er en risiko for redusert bronkial dimensjon og KOLS i voksen alder (Svanes et al., 2010, s. 16-18). Hos ungdommer født ekstremt prematurt er det funnet økt oksidativt stress som kan medføre vevsskade, og dette kan tyde på en pågående lungesykdom som ikke er stabilisert (Filippone et al., 2012, s. 1255-1256). I Bårdsen et al sin studie ble det funnet at en av tre blant de EP-fødte hadde spirometriverdier som var tilsvarende de med KOLS (Bårdsen et al., 2022, s. 5).

2.2 Ventilasjon og gassutveksling

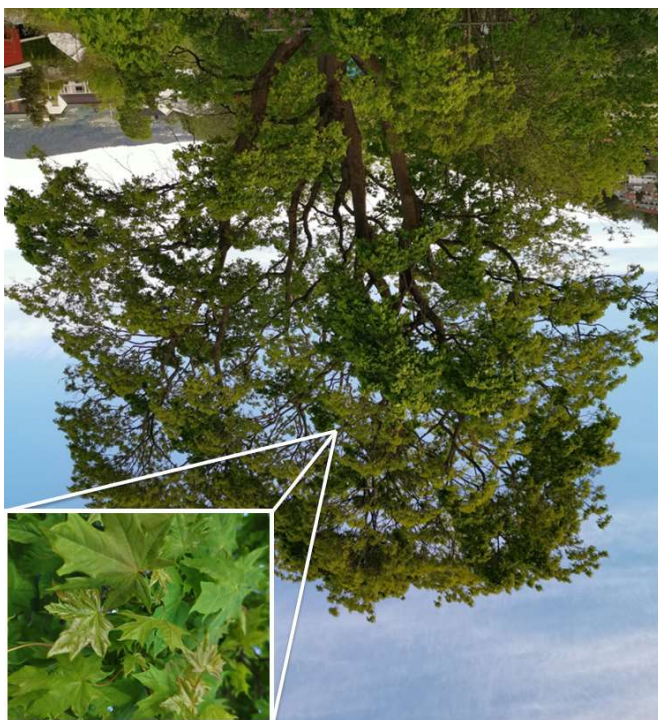
Når vi puster inn, flommer luft med oksygen igjennom luftveiene før det fordeler seg i alveolene. Lungene består av de nedre luftveiene (trakea, bronkier, bronkioler) og ca. 300 millioner små gassfylte alveoler dekket av et rikt kapillært nettverk (Wagner, 2015, s. 228). Når vi puster inn (inspirasjon) utvides alveolene og fylles med luft, og ved utpust (ekspirasjon) tømmes de. Transporten og utvekslingen av luft kalles ventilasjon (McArdle et al., 2015, s. 254).



Figur 2: Gassutveksling og ventilering av alveoler_nn, av Vikan, J. (<https://ndla.no/article/32778>). CC BY-SA 4.0.

Ventilasjonsprosessen styres av forskjeller mellom atmosfærisk trykk og alveoletrykk. Ved inspirasjon kontraheres diafragma som utvider brysthulen slik at lungevolumet øker, noe som fører til nedgang i trykket i alveolene sammenlignet med det atmosfæriske trykket utenfor kroppen. Dette undertrykket trekker luft ned i lungene til trykket utjevner seg. Ved passiv ekspirasjon slapper diafragma av, og brysthulen og lungevolumet minsker, noe som fører til at trykket i alveolene overgår atmosfæretrykket. Forskjellen i trykket mellom alveolene og atmosfæretrykket gjør at luften passivt pustes ut til trykket er utjevnet (Miland, 2022).

Under ventilasjonen foregår det en gassutveksling der nytt oksygen (O_2) fra innåndingsluften blir tatt opp i blodet, og karbondioksid (CO_2) skilles ut. En måte å illustrere prosessen av ventilasjon og gassutveksling på er å se for seg at lungene er et tre, der luften strømmer gjennom stammen (luftveiene) og grenene (bronkiene og bronkioler), mens gassutvekslingen skjer helt ytterst hvor bladene (alveolene) er.



Bilde 1: Billedlig illustrasjon av hvordan lungene kan sammenlignes med et tre.

For at gassutvekslingen skal forekomme, må det være en forskjell i partialtrykk av gasser i alveolene og i kapillærblodet. Ettersom det under normale forhold er et høyt partialtrykk av oksygen i lungene (100 mm Hg) og et lavt partialtrykk av oksygen i kapillærblodet (40 mm Hg), skjer det en passiv diffusjon der oksygen går fra høy partialtrykk og passerer den alveololarkapillære membranen (blod-gass barrieren) og kommer over i blodbanen der det er lavere partialtrykk. Samtidig er det et lavt partialtrykk av CO₂ i lungene, og et høyt partialtrykk av CO₂ i kapillærblodet som strømmer til lungene, dermed diffunderer CO₂ fra kapillærårene over til alveolene for å bli pustet ut (McArdle et al., 2015, s. 272). O₂ transporteres rundt i kroppen ved å feste seg til hemoglobinet i de røde blodcellene (McArdle et al., 2015, s. 275; Steinshamn, 2018, s. 34).

Perfusjon i lungene er en viktig forutsetning for at gassutveksling skal kunne skje. Perfusjon er graden av pulmonal sirkulasjon og gjennomvasking av blod i lungene (Hough, 2018, s. 12-13). Det er viktig at tilstrekkelig med blod og oksygen er på samme sted til samme tid, for at gassutveksling kan skje, og dette kalles ventilasjon/perfusjon-forholdet (Hough, 2018, s. 13).

Etter at oksygenet har kommet over i blodbanen, blir det transportert rundt i kroppen til ulike organer og til muskulatur. Også her skjer det en diffusjon hvor oksygen går fra kapillærene til cellene på grunn av forskjeller i partialtrykk, og det samme skjer motsatt retning for CO₂ etter energiomsetningen (McArdle et al., 2015, s. 274).

2.3 Oksygenopptak

Den maksimale evnen til å gjennomføre en gitt aktivitet avhenger av det maksimale oksygenforbruket (Swain & American College of Sports, 2014, s. 340). Maksimalt oksygenopptak (VO₂-maks) er den høyeste mengden oksygen som kan bli tatt opp og utnyttet av kroppen ved høyintensiv aktivitet (Bassett & Howley, 2000, s. 2). Ofte blir oksygenopptak referert til som peak VO₂ i litteratur, som representerer det høyeste målte oksygenopptaket hos deltagerne (Balady et al., 2010, s. 197). Basert på Ficks ligning ser vi at

VO₂-maks er produktet av hjertets maksimale slagvolum (SV), hjertefrekvens (HF) og arteriovenøs oksygendifferanse (a-vO₂, volumet av oksygen ekstrahert per liter blod) (Swain & American College of Sports, 2014, s. 496-497).

Det er mange faktorer som påvirker hvor mye oksygen kroppen får nyttiggjort under aktivitet, og de kan deles inn i sentrale og perifere faktorer. De sentrale faktorene som påvirker arbeidskapasiteten, er ventilasjon- og diffusjonskapasitet, samt blodsirkulasjon (Bassett & Howley, 2000, s. 8). Ventilasjon- og diffusjonskapasitet avhenger av lungenes tilførsel av oksygen, som påvirkes av bronkial dimensjon, luftstrømhastighet og lungevolum. (Bassett & Howley, 2000, s. 8; McArdle et al., 2015, s. 258, 260). Blodsirkulasjonen er avhengig av hjertet sitt minuttvolum, som er SV ganget med HF, mens blodmengde og hemoglobinkonsentrasjon har påvirkning på hvor mye oksygen som kan tas opp i blodet (McArdle et al., 2015, s. 282, 344). De perifere faktorene er avhengig av forskjellige påvirkninger i skjelettmuskulaturen (Bassett & Howley, 2000, s. 8). Eksempler på dette er næringstilførsel, cellenes evne til å nyttiggjøre energi og antall kapillærårer i muskulaturen, (McArdle et al., 2015, s. 3, 124, 360).

2.3.2 Arbeidskapasitet

Arbeidskapasitet kan beskrives som mengden fysisk anstrengelse en person kan tåle i en bestemt aktivitet (Clemm et al., 2012, s. 98). For å vurdere en person sin arbeidskapasitet er det vanlig å måle maksimalt oksygenopptak.

En frisk person har ikke restriksjoner forbundet med lungefunksjon, og moderat aktivitet vil sjeldent føre til en følelse av at det er krevende å puste. Ved respiratorisk sykdom kan derimot det å puste bli en utfordrende aktivitet i seg selv (McArdle et al., 2015, s. 295). Regelmessig fysisk aktivitet påvirker i liten grad sykdomsstatus, men kan øke arbeidskapasiteten, redusere dyspne, samt øke respiratorisk og perifer muskelfunksjon (McArdle et al., 2015, s. 295). Fysiologiske effekter av trening er økning av slagvolum, som gir

en økning i hjertets minuttvolum, og bidrar til at hjertet klarer å jobbe mer effektivt (Swain & American College of Sports, 2014, s. 499-500). I tillegg øker skjelettmuskulaturen sin evne til å forbruke oksygen, gjennom økt antall kapillærer og økt aktivitet av mitokondrie-enzymmer under energiforbrenning. Det er også observert at diffusjonskapasitet er bedre hos personer som driver med utholdenhetstrening (Swain & American College of Sports, 2014, s. 500, 503).

2.3.3 Ergospirometri

Cardiopulmonary exercise testing (CPET), på norsk ofte kalt ergospirometri, er en belastningsundersøkelse som brukes til å måle oksygenopptaket og er et nyttig verktøy for å vurdere arbeidskapasiteten til personer med ulike lungelidelser (Swain & American College of Sports, 2014, s. 409-410). Under test av CPET måles og analyseres ekspirerte gasser, og verdiene som blir målt gir en vurdering av de kardiovaskulære, pulmonale og muskulære systemene under fysisk ytelse (Swain & American College of Sports, 2014, s. 409). Basert på resultatene kan arbeidskapasiteten evalueres ved å sjekke om resultatene er innenfor normalverdier. I Norge har vi referanseverdier på peak VO_2 fra Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT) basert på over 2000 deltagere (Loe et al., 2014, s. 10).

2.4 Spirometri og bronkial dimensjon

Spirometri tester hvor mye luft som kommer ut av lungene og hvor raskt det gjør det (Hough, 2018, s. 61). Testen kan si noe om bronkial dimensjon basert på hvordan luften passerer luftveiene. Spirometri er den testen som brukes oftest for å vurdere respiratorisk helse og lungefunksjon (Miller et al., 2005, s. 320). Testen kan anvendes diagnostisk ved å undersøke personer med mistenkt pulmonal sykdom, eller som monitorering for å vurdere graden eller progresjonen av pulmonal sykdom. Det kan brukes i en rehabiliteringssetting og i forskning av folkehelse (Miller et al., 2005, s. 320).

To av de viktigste utfallsmålene som blir registrert ved en spirometritest er forsert

vitalkapasitet (FVC) og forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV₁). FVC er det maksimale volumet som blir ekshalert med full kraft etter maksimal inhalasjon, mens FEV₁ er det maksimale volumet av luft ekspirert det første sekundet under ekspirasjon (Miller et al., 2005, s. 321). FEV₁/FVC er forholdet mellom FEV₁ og FVC, og kan brukes til å differensiere mellom om restriktiv og obstruktiv lungesykdom. Restriktive lungesykdommer innbefatter sykdommer som kan gå på lungenes elastisitet, lungevolum og funksjonen i det alveolarkapillære nettverket (McArdle et al., 2015, s. 909). Obstruktiv lungesykdom påvirker bronkial dimensjon og fører til dårligere passasje for oksygen og reduserer evnen til å gjennomføre gassutveksling (McArdle et al., 2015, s. 909) .

McArdle har klassifisert abnormal lungeutvikling som følge av prematur fødsel som en restriktiv lungesykdom (McArdle et al., 2015, s. 910). Men som beskrevet i avsnittene om lungefunksjon hos premature, er de også i risiko for å utvikle obstruktiv lungesykdom (Filippone et al., 2012, s. 1255-1256; Svanes et al., 2010, s. 16-18).

En studie har vist at spirometri alene er relativt lite sensitiv hos prematurfødte, og i sin artikkel viser de til at 37 % av de med lungeabnormaliteter hadde blitt oversett hvis kun spirometri hadde blitt undersøkt (Lum et al., 2011, s. 1203).

2.5 Diffusjonskapasitet

Den viktigste funksjonen i lungene er å gjennomføre gassutveksling hvor oksygen (O₂) tas opp i blodet, og karbondioksid (CO₂) skilles ut. Lungenes diffusjonskapasitet (DL) er definert som volumet av gass som diffunderer gjennom alveolarkapillært membran (Swain & American College of Sports, 2014, s. 503). DL representerer lungenes evne til å transportere gass fra innåndingsluften og over i blodet i lungekapillærene, og er livsnødvendig for at O₂ så kan bli transportert med blodbanen videre til organer og muskler.

Diffusjonskapasiteten påvirkes av flere ulike faktorer. Begrensinger i diffusjonskapasiteten kan skyldes økt tykkelse på alveolarkapillært membran (blod-gass barrieren) som er observert ved interstitiell lungesykdom med fibrosedannelse i lungene (Wagner, 2015, s. 235, 242). Kontaktarealet mellom alveolene og kapillærårene er også av signifikans, og kan være redusert ved emfysem (Wagner, 2015, s. 234). Andre faktorer som påvirker diffusjonskapasiteten er blodgjennomstrømning i lungene, mengden blod og hemoglobin, og hemoglobinet sin evne til å binde gasser (Wagner, 2015, s. 235).

Hos EP-fødte er det observert underutviklede alveoler og alveolarkapillært membran (Ahlfeld & Conway, 2014, s. 168). De har redusert lungefunksjon og diffusjonskapasitet (Cazzato et al., 2013, s. 833-834). Klinisk test av diffusjonskapasitet kan si noe om alveolar-kapillær funksjon og evnen til å gjennomføre gassutveksling (Baker & Alvira, 2014, s. 310). Test av DL_{CO} måler hvor mye gass som kommer inn i pulmonalt blod per tidsenhet per trykkenhet utover alveolarkapillær membran (McArdle et al., 2015, s. 915). Test av pulmonal diffusjonskapasitet (DL_{CO}) gjennomføres med karbonmonoksid (CO) i stedet for oksygen (O_2), da dette lettere tas opp i blodet (Steinshamn, 2018, s. 36). Det ville vært vanskelig å måle nøyaktig med O_2 siden oksygeninnholdet i blodet varierer hos ulike personer. CO er vanligvis ikke til stede i blodet, diffunderer på samme måte som oksygen og binder seg svært lett til hemoglobin (Steinshamn, 2018, s. 36).

Den mest anvendte metoden for å måle DL_{CO} er «single breath test» (SB) (Steinshamn, 2018, s. 34). Ved SB-test måles CO-opptaket i lungene etter periode hvor pusten blir holdt, ved å måle forskjell mellom inhalert og ekshalert konsentrasjon av CO. Den nedadgående kurven der CO forsvinner fra alveolart rom mens pusten blir holdt, er kjent som raten av konstant CO-opptak fra alveolar gass, altså karbonmonoksid overføringskoeffisient (K_{CO}) (Graham et al., 2017, s. 12; Hughes & Pride, 2012, s. 133). Måling av K_{CO} reflekterer direkte kvaliteten av alveolar-kapillær gassopptak og er klinisk viktig informasjon (Hughes & Pride, 2012, s. 132). DL_{CO} er produktet av K_{CO} og alveolart volum (V_A), og er beskrevet som alveolart opptak av CO per minutt, per trykk kilopascal (kPa). Når det blir satt opp i en ligning ser den slik ut

$\frac{[V_A \cdot K_{CO}]}{P_b^*} = DL_{CO}$, hvor P_b^* er barometrisk trykk minus vanntrykk på 37 grader celsius i alveolar gass (Hughes & Pride, 2012, s. 132-133).

Under trening skjer det en økning i diffusjonen, og fremstilt visuelt observeres en lineær økning, før kurven avflates nær peak arbeidskapasitet (Swain & American College of Sports, 2014, s. 503). Dette skyldes at hjertefrekvensen øker, som igjen øker pulmonal blodtilførsel. Dette er observert både hos trente og utrente individer. I hvile er det målt at diffusjonskapasiteten er høyere hos personer som trener utholdenhetstrening, så det vil si at O_2 og CO_2 passerer lettere fra alveolene over i blodet hos de som er godt trente (Swain & American College of Sports, 2014, s. 503).

2.6 Bruk av z-scores og referanseverdier

I oppgaven vil flere av verdiene være beskrevet som z-score, og jeg vil derfor forklare kortfattet hva det er.

Z-score, også kalt standard deviasjon score, omgjør rådata til verdier som er strippet for den originale måleverdien. Z-score er oppgitt som hvor mange standardavvik (SD) en score er unna gjennomsnittet som er 0. Så en score på -1.0, vil si at resultatet er 1 SD lavere enn gjennomsnittet (Polit & Beck, 2017, s. 348). Dette gjør det enkelt å sammenligne personer sin prestasjon på en test, og gjør det mulig å sammenligne personen sin ytelse på ulike tester med ulike verdier (Polit & Beck, 2017, s. 348).

Laveste grense for normalverdi er ofte referert til som nedre 5-prosentil (tilsvarer z-score = -1.645). Å ha høy lungefunksjon er ikke ansett som negativt for helsen, og derfor velges det heller å definere nedre 5-prosentil som nedre normalgrense (Langhammer et al., 2018).

Når z-score beregnes er det referanseverdier fra store normalpopulasjoner av presumptivt friske mennesker med ulikt kjønn, alder, høyde og ofte etnisitet som ligger til grunn for å si hvor nære gjennomsnittet fra denne populasjonen de spesifikke testresultatene ligger. For DL_{CO} ble nye internasjonale referanseverdier som inkluderer kjønn, høyde og alder for etnisk hvite publisert i 2017 (Stanojevic et al., 2017), men fikk en oppdatering i 2020 siden det ble oppdaget at kvinner med lav DL_{CO} hadde for lav z-score (Stanojevic et al., 2020). Innen spirometri brukes oftest ligninger fra Global Lung Function Initiative (GLI) som er basert på tall fra en global populasjon fordelt på 26 land og med et vidt aldersspenn (3-95 år), og korrigert for kjønn, alder lengde og etnisitet (Quanjer et al., 2012, s. 1338). Langhammer et al 2016 har publisert en studie som viste at referanseligningene fra GLI-2012 passer den norske populasjonen (Langhammer et al., 2016, s. 1605).

3. Materiale og metode

3.1 Vitenskapsteoretisk forankring

Hensikten med studien er å undersøke oksygenopptak hos ekstremt prematurfødte i voksen alder, og se om det er sammenheng mellom oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon. For å svare på dette måles kvantitative parameter på oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon ved hjelp av validerte måleinstrumenter. Siden kvantitative metoder benyttes i studien er den forankret i naturvitenskapen, og har røtter fra empiristisk og positivistisk vitenskapstradisjon. I disse idealene foregår eksperimentene under kontrollerte betingelser og med matematikk som formidlende språk (Thornquist, 2018, s. 51).

Selv om metode og resultater utgjør tall som fra naturvitenskapelig tradisjon, vil jeg si at min vitenskapelige posisjon i denne oppgaven plasserer seg i postpositivismen og postempirismen. Thornquist skriver: «*Felles for postempirisk filosofi er erkjennelsen av at forutsetningsløse observasjoner og teoriuavhengige data er en umulighet*» (Thornquist,

2018, s. 229). I disse filosofiske retningene erkjennes det at også forskeren er meningsbærende i forskning og at det ikke er mulig å oppnå full objektivitet. Mine erfaringer og forforståelse som fysioterapeut vil ha innvirkning på utformingen av oppgaven og tolkning av resultatene.

I dette prosjektet er det fokus på fysiologiske parameter, og ikke subjektive beskrivelser fra enkeltindivider. Testene gjennomføres som standardiserte målemetoder, med validerte måleinstrumenter der resultatene er objektive kvantitative mål. Ved hjelp av matematikk kan resultatene sees i sammenheng med hverandre, og det foreligger tidligere tallverdier fra annen forskning som resultatene kan sammenlignes med for å studere normalitet. Derfor anser jeg kvantitativ metode best egnet for å kunne sammenligne resultater og trekke en konklusjon ut ifra min problemstilling. Likevel er jeg som forsker bevisst på at disse verdiene ikke er direkte overførbare til hvordan det oppleves å være født prematurt. Bak de kvantitative tallene i min oppgave får vi ikke vite noe om personlige erfaringer, tanker eller følelser til deltagerne.

3.2 Metodisk tilnærming og design

For å se på assosiasjonene mellom oksygenopptak, diffusjonskapasitet og spirometri ble det brukt en kvantitativ metodetilnærming. Deltagerne i denne studien kommer fra en større populasjonsbasert longitudinell kontrollert observasjon-studie med tre fødselskohorter. Da dette er en tidsbegrenset masteroppgave, ble det valgt å ha fokus på kun en av disse fødselskohortene, og ett av tre undersøkelsestidspunkt (siste undersøkelsestidspunkt). I denne oppgaven er et tverrsnitt tatt ut av den longitudinelle studien. Tverrsnittdesign er passende å bruke for å beskrive forholdet mellom flere fenomener eller variabler på et gitt tidspunkt (Polit & Beck, 2017, s. 168). Utvalget besto av ekstremt prematurt fødte og terminfødte kontroller.

3.2.2 Testutvalg

Forskningsprosjektet ble startet opp ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) i 2001. Det longitudinelle observasjonsstudiet har fulgt tre ulike fødselskohorter med ekstremt premature og matchende kontroller. I denne oppgaven består utvalget av den eldste kohorten født i 1982-1985. De ble invitert til testing i 2001-2002, 2008-2011 og 2018-2020, og datamaterialet i denne oppgaven er hentet fra siste testing i 2018-2020.

Ved oppstart av observasjonsstudiet ble deltagerne inkludert retrospektivt fra fødselsregister ved HUS og deltagerne var født i region Helse Vest (tilsvarende de tidligere fylkene Hordaland og Sogn og Fjordane). Prosjektdesignet var populasjonsbasert, og alle som oppfylte inklusjonskriteriene ble kontaktet, med mindre de hadde dødd under eller etter innleggelsen på sykehuset. Inklusjonskriteriene for forsøksgruppen var at de var født ekstremt prematurt i uke 28 eller tidligere, eller at fødselsvekten var <1000 g. Kontrollgruppen ble valgt ut ifra at de var født tidsmessig nærmest hver inkluderte prematurfødt, var terminfødte (gestasjonsalder >37 uker), hadde samme kjønn og en fødselsvekt mellom 3-4 kg. I tillegg ble deltagere fra begge grupper valgt ut ifra at de ikke bodde lenger unna en times reisevei til HUS, av praktiske og økonomiske årsaker. Deltagerne ble invitert til å delta i studien ved at foreldrene mottok et samtykkeskjema i posten. Hvis utvalgt deltager fra kontrollgruppen ikke ønsket å delta, ble neste terminfødte barn som matchet kontaktet frem til 1:1 ble nådd mellom de premature og kontrollgruppen. Det var ingen spesifikke eksklusjonskriterier, men de som ikke klarte å gjennomføre lungefunksjonsundersøkelsene ble ekskludert fra studien.

Ved oppstart av prosjektet ble det funnet 84 ekstremt premature i fødselsregisteret fra den gitte tidsperioden, hvorav 56 av disse hadde overlevd nyfødtp perioden og frem til første undersøkelse. 51 av disse fylte inklusjonskriteriene og ble invitert til å delta i 2001. 46 EP takket ja til å delta på den første testingen, og 46 terminfødte ble inkludert i kontrollgruppen. Ved siste testing i 2018-2020 var det 48 gjenlevende i EP-gruppen, og alle

disse ble invitert til studien. Antall deltagere vil bli beskrevet ytterligere i resultatdelen.

3.2.3 Datainnsamling

Tallene som blir trukket frem i denne masteroppgaven ble samlet inn i perioden 2018-2020. Alle testene ble gjennomført ved Hjerte Lunge Test Laboratoriet (HLTL) ved barneavdelingen i HUS. Testene som er inkludert er CPET, spirometri og SB-diffusjonstest.

Deltagerne gjennomførte spirometri og diffusjon på en dag, mens CPET ble gjort på en separat dag innenfor en to ukers tidsperiode. Begrunnelsen for dette var at de ulike testene ikke skulle ha innvirkning på hverandre. For eksempel skal diffusjonskapasitet testes når personen sitter rolig og ikke har økt puls på grunn av fysisk anstrengelse. Ved fysisk anstrengelse øker blodtilførsel til lungene og resultatet kan bli et falskt positivt høyt diffusjonsresultat (Swain & American College of Sports, 2014, s. 503). I tillegg kan test på tredemølle gi fallende spirometriverdier hos personer som har anstrengelsesutløst bronkospasme (Johansson et al., 2015, s. 58-60).

Testene ble utsatt til et senere tidspunkt hvis deltagerne hadde respiratoriske symptomer som astma, eksaserbasjon eller luftveisinfeksjon innenfor de to fortløpende ukene før testing. For å unngå påvirkning på diffusjonskapasitet og spirometri ble deltagerne bedt om å unngå å bruke langtidsvirkende β 2-agonister to dager før testing. De ble bedt om å utelate kortidsvirkende β 2-agonister og kortikosteroider en dag før testing og på selve testdagen. De ble også anbefalt å unngå antihistaminer uken før testing, hvis dette var medisinsk mulig. På begge testdagene ble deltagerne bedt om å ikke røyke de siste fire timene før testing, og helst ikke samme dag. I tillegg ble de anbefalt å ikke innta koffeininnholdig drikke fire timer før testing.

3.3 Målemetoder

3.3.1 Ergospirometri for måling av oksygenopptak

For å vurdere arbeidskapasitet og måle oksygenopptak under maksimal belastning ble det gjennomført en ergospirometritest med måling av gassutveksling, også kalt CPET-test.

Testen ble ledet av fysioterapeut, og utført på tredemølle etter standard protokoll til maksimal intensitet (*Woodway ELG 70, Woodway, Weil am Rhein, Germany*).

Testprotokollen som ble brukt på alle deltagerne var en datastyrt og modifisert versjon av Bruce-protokollen (Cumming et al., 1978). Testen startet opp i et rolig gangtempo, deretter ble fart og stigning oppjustert gradvis hvert 90. sekund. Deltagerne kom etter hvert opp i løpetempo, og testen ble avsluttet når deltageren opplevde fullstendig utmattelse, helst etter de også nådde en avflatning i oksygenopptaket (peak VO_2 , ventilatorisk platå) eller maksimal pulsrespons (over 90 % av predikert maksimal hjerterefrekvens), eller en respiratorisk exchange ratio (RER) over 1.05.

Gassutvekslingen ble målt for hver pust ved hjelp av en ansiktsmaske som var koblet til en kardiopulmonal treningsenhet (*Vmax29, SensorMedics, Anaheim, CA, USA*). De maksimale verdiene ble trukket ut fra de høyeste målingene under de siste 60 sekundene av testen.

Oksygenopptaket ble rapportert på tre ulike måter: som høyeste målte verdi for oksygenopptak (peak VO_2 ml/min), oksygenopptak justert for kroppsvekt (peak VO_2 ml/kg/min) og som prosent av predikert resultat (peak VO_2 % predikert).



Bilde 2: Kardiopulmonal treningsenhet Vmax29 og Woodway tredemølle

3.3.2 Spirometri

Spirometri ble brukt for å måle bronkial dimensjon og luftstrømhastighet. Maksimalt ekspirasjonsvolum og hastigheten på luft som ble pustet ut ble målt med Vmax utstyr (*SensorMedics, Anaheim, USA*). Målinger og kalibreringer ble gjennomført som anbefalt fra standard kvalitetskriterier (Miller et al., 2005, s. 322-323). Testen ble gjennomført av sykepleier eller fysioterapeut. Forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV_1) og forsert vitalkapasitet (FVC) ble registrert og beskrevet som standardiserte z-scores ved å bruke ligninger fra Global Lung Function Initiative (GLI) (Quanjer et al., 2012, s. 1338).

Deltagerne gjennomførte testen sittende med neseklype. De fikk god informasjon før start om teknikk for gjennomføring av spirometritesten. Deltagerne startet med normal pusting med tidalvolum (TV). Deretter ble de bedt om å puste fullstendig inn, etterfulgt av en forsert ekspiratorisk manøver med fullstendig utpust. Testleder kontrollerte at teknikken og resultatene på volumkurvene var innenfor forventede kriterier. Testen ble gjennomført flere ganger, inntil det ble oppnådd tre godkjente målinger. En godkjent test visualiseres ved hjelp

av en kurve hvor en bør se en klar topp på ekspirasjonen, etterfulgt av en jevn nedadgående kurve. Basert på retningslinjene til ERS og ATS, er testen ferdig og FVC manøver nådd når volumet ikke forandrer seg mer enn 25 ml under siste sekund av ekspirasjon og det observeres et platå (Graham et al., 2019, s. 79-80). De beste gjennomførte resultatene på FEV₁ og FVC ble registrert.

3.3.3 Diffusjonskapasitet – «Single breath test»

Test av diffusjonskapasitet ble gjort ved at deltagerne gjennomførte en «single breath test» (SB). Diffusjonsverdiene ble målt med Vmax-utstyr (*SensorMedics, Anaheim, USA*).

Kalibreringer og testgjennomføring ble gjennomført i henhold til standard kriterier (Graham et al., 2017, s. 2-13). Testen ble utført av sykepleier eller fysioterapeut.

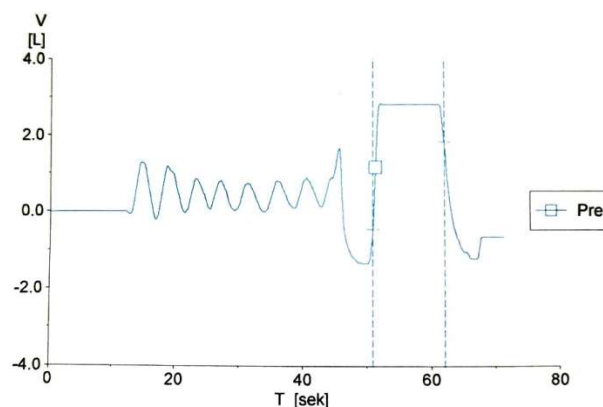
SB-test ble gjort med personen sittende med munnen lukket rundt et munnstykke og med neseklype. Deltageren ble først bedt om å puste vanlig noen ganger for å se at pustingene var innenfor vanlig TV. Deretter ble de bedt om å puste helt ut til residualvolum (RV) i løpet av 6 sekunder før testen startet. Gasstilførselen ble skrudd på, og deltagerne pustet denne raskt inn til total lungekapasitet (TLC) i løpet av 2.5 sekunder. Testgassen inneholdt en blanding av 0.3 % karbonmonoksid (CO), 0.3 % metan (CH₄), og 21 % O₂, utjevnet med nitrogen (N₂). Deltageren holdt så pusten i 10 ± 2 sekunder, for så å puste normalt ut.

Mens deltageren holdt pusten, diffunderer CO-gassen over den alveolarkapillære membran (blod-gass barrieren) og inn i blodet. Metan, som er en inert gass (som ikke passerer den alveolarkapillære membran), fordeler seg i det tilgjengelige gassvolumet i lungene og luftveiene, og ga derfor et bilde av det tilgjengelige lungevolumet. Midtveis i ekspirasjon ble en prøve av alveolar gass registrert og analysert, samtidig som det første volumet ble forkastet for å unngå mekanisk og anatomisk dødrom (V_D). Konsentrasjonen («mengden») av CO og metan i denne ekspirerte prøven blir så brukt for å beregne diffusjonskapasiteten til lungene (hvor mye CO som har «forsvunnet») samt det tilgjengelige lungevolumet hvor

metankonsentrasjonen har blitt fortennet.

Parameterne som ble målt var lungenes diffusjonskapasitet av karbonmonoksid (DL_{CO}), alveolart volum (V_A) og karbonmonoksid overføringskoeffisient (K_{CO}). Diffusjonsdata ble rapportert som z-score. Z-scores ble kalkulert ved å bruke Global Lung Initiative (GLI) sine regresjonsligninger (Stanojevic et al., 2017).

Kriteriene for godkjent manøver under diffusjonstest er at inspirert volum (V_I) er $>90\%$ av vital kapasitet (VC), at inspirasjonstid er innenfor 2.5 sekunder og at pusten ble holdt i 10 ± 2 sekunder (Graham et al., 2017, s. 10). Volumkurven ble undersøkt for å se om den hadde forventede skarpe økningen når testgassen ble introdusert, og at denne holdt seg stabil mens pusten ble holdt, etterfulgt av en bratt nedgang under ekshalasjon. Variasjoner i dette mønsteret kan tyde på lekkasje (Graham et al., 2017, s. 9). Minimum to godkjente manøvrer ble målt, og ikke flere enn fire forsøk ble gjort. Det ble tatt en pause på fem minutter mellom hvert forsøk.



Bilde 3: Vmax-utstyret brukt til SB-test og spirometri **Figur 3:** Eksempel på volumkurve til en SB-test

3.4 Analyse av datamaterialet

Statistiske beregninger ble gjennomført med statistikkprogrammet IBM SPSS statistics versjon 27 (SPSS Inc., Chicago, IL). Demografiske data og testresultater ble rapportert som gjennomsnitt med 95 % konfidensintervall (KI). Uavhengig student t-test ble brukt for å vurdere forskjellene mellom de fødte EP og kontrollgruppen. Uavhengig student t-test ble også brukt innad i gruppen fødte EP for å sammenligne resultatene på K_{CO} z-score og FEV_1 z-score hos de som gjennomførte CPET og som ikke gjennomførte testen.

Multipel regresjonsanalyse ble brukt for å analysere effekten av to uavhengige variabler (FEV_1 z-score og K_{CO} z-score) på den avhengige variabelen oksygenopptak (peak VO_2 ml/min/kg).

Det ble gjort en power-analyse den gang studien ble startet i 2001-2002. Power-analyse blir brukt for å redusere risikoen for å akseptere nullhypotesen når den er feil (type II-feil), ved å estimere på forhånd hvor stort utvalg som trengs for å ha tilstrekkelig styrke i den statistiske konklusjonen (Polit & Beck, 2017, s. 394). Gitt at dataene var normalfordelte og hadde et standardavvik på 10 %, hadde studien 90 % styrke til å finne en FEV_1 forskjell på 7.5 % mellom prematur og matchet kontroll, gitt det var et antall på 39 personer i hver gruppe (prematuro og kontroll). Det har vært frafall av deltagere underveis frem til testene i 2018-2020, som påvirker den opprinnelige power-analysen.

3.5 Ethiske vurderinger

Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) hadde fra tidligere av godkjent forskningsprosjektet ved HUS (REK-nummer 2017/00628). Det ble sendt inn endringsmelding slik at jeg kunne fortsette innenfor den godkjente søknaden. Alle deltagere eller deres foresatte hadde skrevet under på et skriftlig samtykkeskjema. Deltagerne hadde fått informasjon om at de kunne trekke seg fra studien når som helst underveis i forløpet

uten å oppgi grunn til at de ikke ønsket å delta lenger, og at dette ikke ville ha innvirkning på videre behandling og oppfølging.

Ingen av testene innenfor studien er ansett som farlige for pasienten, og det er lite risiko forbundet med å teste CPET, spirometri og diffusjonskapasitet (Graham et al., 2019, s. 72; Pritchard et al., 2021, s. 2; Steinshamn, 2018, s. 39).

Prematur fødsel kan i mange tilfeller føre til langtidsplager i form av sykdom som bør følges opp av helsepersonell (Baker & Alvira, 2014, s. 310). Å bli fulgt opp gjennom barndom og inn i voksenlivet kan gi en følelse av sikkerhet for deltagerne og deres foresatte. I tillegg kan det være en fin mulighet for å rådføre seg om plager, frustrasjoner eller medisinske spørsmål som deltager eller foresatt har.

Et etisk dilemma ved å delta i en slik studie er å gjennomgå overdreven bruk av diagnostisk testing, da dette kan fremme et overdrevent fokus på egen helse. Når det blir mye fokus på symptomer eller manglende funksjon, kan dette føre til en ganske tilstedeværende følelse av sykdom gjennom stadige påminnelser. I tillegg kan dette føre til at deltageren føler seg annerledes sammenlignet med andre på egen alder.

Det er også mulig at det gjennom testingen blir funnet patologier som deltageren ikke er klar over, som igjen kan føre til at de sitter igjen med spørsmål og usikkerhet. Hvis uforutsette funn ble gjort, fikk deltagerne oppfølging av sykehuset eller ble henvist videre til eksperter.

Likevel er forskningsteamet sin erfaring at de aller fleste av de inkluderte deltagerne har verdsatt oppfølgingen og møtene de har hatt. Alle resultater underveis har blitt åpent diskutert med deltagerne. Dette kan føre til økt kunnskap om egen tilstand og hvordan

eventuelle problemstillinger kan håndteres. Et annet positivt aspekt er at deltager bidrar til videre forskning innenfor feltet. Dette kan gi en positiv følelse av å bidra og at deltager føler seg nyttig og hjelpsom.

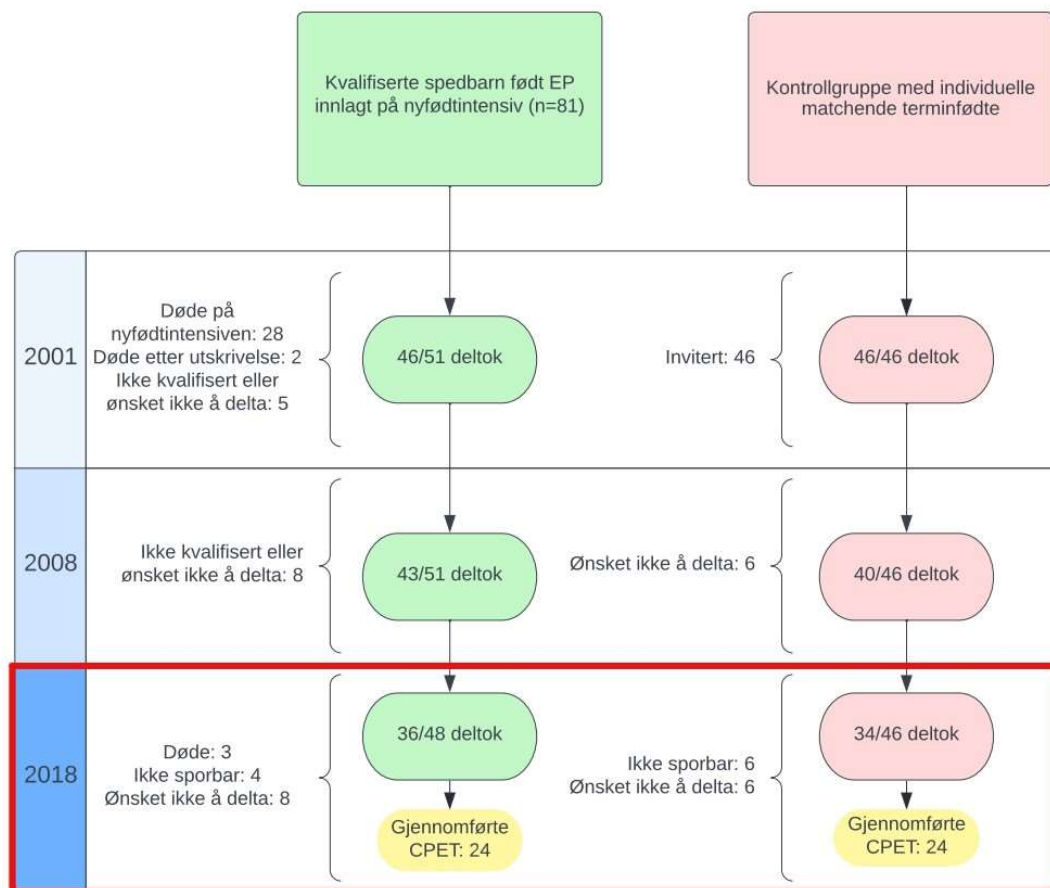
4. Resultat

4.1 Testutvalget

48 EP-fødte og 46 terminfødte kontroller ble invitert til å delta i studien i 2018-2020. Ved siste undersøkelse var det totalt 36 deltagere i EP-gruppen. Av de opprinnelige 51 hadde tre personer dødd. Av de gjenlevende var fire personer ikke mulig å spore opp og åtte personer ønsket ikke å delta. I kontrollgruppen var det ved siste testing seks deltagere som ikke var mulig å spore opp, og seks som ikke ønsket å delta, og totalt besto kontrollgruppen således av 34 deltagere (se figur 4).

Av alle som deltok var det 24 i EP-gruppen og 24 i kontrollgruppen som gjennomførte CPET. De som ikke gjennomførte CPET ble ikke inkludert i regresjonsanalysen eller i de statistiske analysene der lungefunksjonsmålingene ble sammenlignet mellom premature og kontrollgruppe.

Blant de 36 EP-fødte var det 20 menn og 16 kvinner. I kontrollgruppen med 34 deltagere var det 15 menn og 19 kvinner. Tabell 1 viser demografiske karakteristikk ved utvalget, samt utregnet gjennomsnitt på lungefunksjonsmålingene. I resultatene er det ikke skilt mellom kjønn. Resultatene av de ulike lungemålingene til både EP-gruppen og kontrollgruppen er innenfor normalen. Men verdiene til de født EP er lavere sammenlignet med kontrollgruppen.



Figur 4: Deltagerne i den longitudinale studien av ekstremt prematurt fødte og terminfødte kontroller fra 1982-85, inkludert frafall fra studien. Deltagerne i studien har vært inne til undersøkelser i 2001, 2008 og 2018. Utvalget som er relevant for denne oppgaven er uthevet i rødt. Illustrasjonen er en modifisert gjengivelse av en figur fra (Bårdsen et al., 2022, s. 2), brukt med tillatelse.

Tabell 1: Demografiske karakteristikk og lungefunksjonsmålinger ved hele utvalget av EP- og terminfødte deltagere

Undersøkelser	Ekstremt premature	Terminfødte
Variabel	Gjennomsnitt (95 % KI)	Gjennomsnitt (95 % KI)
Antall deltagere, (% kvinner)	36 (44 %)	34 (56 %)
Alder, år	34.5 (34.06, 35,03)	34.4 (33.98, 34.90)
Fødselsvekt, g	1005.02 (940.02, 1070,03)	3462.94 (3348.93, 3576.94)
Gestasjonsalder, uker	27.69 (27.07, 28.31)	-
Høyde ved undersøkelse, cm	169.26 (166.50, 172.01)	172.97 (170.13, 175.81)
Vekt ved undersøkelse, kg	73.11 (67.19, 79.03)	79.70 (73.95, 85.46)
z-DL_{CO},	-0.42 (-0.71, -0.14)	0.51 (0.13, 0.88)
z-K_{CO},	-0.29 (-0.65, 0.08)	0.44 (0.02, 0.86)
z-V_A,	-0.18 (-0.52, 0.17)	0.10 (-0.26, 0.46)
z-FVC,	-0.38 (-0.93, 0.17)	0.21 (-0.11, 0.54)
z-FEV₁,	-0.96 (-1.46, -0.46)	0.14 (-0.22, 0.51)

Verdiene er beskrevet som gjennomsnitt og z-score korrigert for kjønn, alder og etnisitet (95 % konfidensintervall).

Forkortelser: KI: konfidensintervall; g: gram; cm: centimeter; kg: kilogram; DL_{CO}: diffusjonskapasitet i lungene for karbonmonoksid; K_{CO}: overføringskoeffisient i lungene for karbondioksid; V_A: alveolart volum; FVC: forsert vital kapasitet; FEV₁: forsert ekspirasjonsvolum.

Tabell 2: Lungefunksjonsmålinger hos de som gjennomførte CPET

Undersøkelser	Ekstremt premature	Terminfødte	Gjennomsnittlig forskjell	p-verdi
	N = 23-24*	N = 24		
Variabel	Gjennomsnitt (95 % KI)	Gjennomsnitt (95 % KI)		
z-DL_{CO}	-0.49 (-0.79, -0.19)	0.53 (0.08, 0.98)	-1.02	0.000**
z-K_{CO}	-0.44 (-0.84, -0.04)	0.29 (-0.17, 0.75)	-0.73	0.017**
z-V_A	-0.08 (-0.53, 0.36)	0.29 (-0.12, 0.70)	-0.38	0.202
z-FVC	-0.25 (-0.68, 0.23)	0.28 (-0.12, 0.67)	-0.53	0.071
z-FEV₁	-0.88 (-1.29, -0.39)	0.12 (-0.36, 0.59)	-0.99	0.003**
Peak VO₂ målt (ml/min/kg)	34.8 (31.5, 37.9)	39.3 (36.2, 42.3)	-4.47	0.038**
Peak VO₂ ml/min/kg %	83.5 (75.7, 89.8)	94.5 (87.6, 101.4)	-11.0	0.024**
predikert				
Peak VO₂ ml målt (ml/min)	2482.38 (2228.23, 2758.21)	2997.42 (2711.42, 3283.41)	-515.04	0.008**
Peak VO₂ ml/min %	77.6 (72.4, 82.1)	94.7 (87.1, 102.3)	-17.13	0.000**
predikert				

Verdiene er beskrevet som gjennomsnitt og gjennomsnittlig forskjell (95 % konfidensintervall). Z-score er korrigert for kjønn, alder og etnisitet. * = 23 deltagere testet diffusjonskapasitet, 24 deltagere testet spirometri og ergospirometri. ** = statistisk signifikant.

Forkortelser: N: nummer på antall deltagere; KI: konfidensintervall; DL_{CO}: diffusjonskapasitet i lungene for karbonmonoksid; K_{CO}: overføringskoeffisient i lungene for karbondioksid; V_A: alveolart volum; FVC: forsert vital kapasitet; FEV₁: forsert ekspirasjonsvolum.

Ved beregning av gjennomsnittlig forskjell mellom EP-gruppen og kontrollgruppen ble bare de som hadde gjennomført CPET inkludert. Z-K_{CO} var innenfor normalverdier hos både EP-gruppen og kontrollgruppen. Resultatet var signifikant bedre hos kontrollgruppen. Spirometriverdiene er også innenfor normalgrensen. Det var nokså like verdier mellom gruppene på z-FVC, mens på z-FEV₁ hadde de terminfødte i kontrollgruppen statistisk signifikant bedre gjennomsnittsscore.

Arbeidskapasiteten, uttrykt som peak VO₂ ml/min/kg, var signifikant lavere hos de EP-fødte sammenlignet med kontrollene, både i form av absolutte verdier (34.8 ml/kg/min vs. 39.3 ml/min/kg) og når fremstilt som prosent predikert (83.5 % vs. 94.5 %). EP-gruppen ligger litt under gjennomsnittet når en ser på referansedata for aktuell aldersgruppe. Ifølge HUNT-

studien fra 2014 har kvinner i aldersgruppen 30-39 år et gjennomsnittlig peak oksygenopptak på 39.6 ± 7.0 ml/min/kg, mens menn i samme aldersgruppe har et gjennomsnitt på 48.6 ± 7.9 ml/min/kg (Loe et al., 2014, s. 10).

4.2 Verdier hos de som gjennomførte CPET

Diffusjonskapasitet (z-K_{CO}) og spirometri-mål (z-FEV₁) ble sammenlignet mellom de som gjennomførte CPET og de som ikke gjennomførte. Av de 24 i EP-gruppen som gjorde CPET, hadde alle testet spirometri. En deltager sin SB-test ble ekskludert på grunn av ikke-tilfredsstillende gjennomførelse. I kontrollgruppen hadde alle deltagerne som tok CPET også målt spirometri og diffusjonskapasitet. Gjennomsnitt på z-K_{CO} og z-FEV₁ hos de som gjennomførte CPET og ikke, i tillegg til beregnet gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene er illustrert i tabell 3.

Tabell 3: Sammenligning av z-K_{CO} og z-FEV₁ hos de som gjennomførte CPET og ikke

		Gjennomført CPET	N	Gjennomsnitt	Gjennomsnittlig forskjell	95 % KI	P-verdi
EP	z-K _{CO}	Ja	23	-0.44	-0.48	-1.22, 0.25	0.195
		Nei	12	-0.03			
	z-FEV ₁	Ja	24	-0.87	0.69	-0.81, 2.20	0.338
		Nei	12	-1.57			
Kontrollgruppe	z-K _{CO}	Ja	24	0.28	-0.49	-1.40, 0.41	0.277
		Nei	10	0.78			
	z-FEV ₁	Ja	24	0.11	-0.08	-0.91, 0.73	0.830
		Nei	10	0.20			

Verdiene er beskrevet som gjennomsnitt og gjennomsnittlig forskjell (95 % konfidensintervall). Z-score er korrigert for kjønn, alder og etnisitet Forkortelser: N: Nummer på antall deltagere; A: antall deltagere; KI: konfidensintervall; K_{CO}: overføringskoeffisient i lungene for karbondioksid; FEV₁: forsert ekspirasjonsvolum.

Resultatene viste at det er tallmessig forskjell mellom de som gjennomførte CPET-test og de som ikke gjennomførte, men denne forskjellen var ikke signifikant for hverken EP-gruppen eller kontrollgruppen. For de EP-fødte tenderte z-K_{CO} til å være høyere og z-FEV₁ til å være lavere for dem som ikke løp, mens det for kontrollene også så det ut som z-K_{CO} var noe høyere for dem som ikke løp, mens for z-FEV₁ var det minimale forskjeller. Ingen av forskjellen var statistisk signifikante. Dette var trolig på grunn av stor spredning i resultatene som kan sees på KI i tabell 3.

4.3 Korrelasjoner og regresjonsanalyse

I regresjonsanalysen ble det funnet en signifikant korrelasjon mellom peak VO₂ ml/min/kg og z-FEV₁ og z-K_{CO} hos EP-gruppen ($r = 0.29$; $n = 23$; $p = 0.031$). Dette er resultatet hvis en ser på «R-square», men siden utvalget var lite så jeg også på «adjusted R-square», som var 0.233. Konklusjonen er at mellom 23 – 29 % av variasjonen til oksygenopptaket er forklart av modellen med z-FEV₁ og z-K_{CO}. I kontrollgruppen var det også signifikant korrelasjon i modellen ($r = 0.30$; $n = 24$; $p = 0.024$), og R-square og adjusted R-square viser at 23 – 30 % av variasjonen til oksygenopptak er forklart av z-FEV₁ og z-K_{CO} sammen. Ut fra disse tallene vil det si at 70 % av variasjonen i peak VO₂ ml/min/kg bestemmes av andre faktorer som ikke er inkludert i denne korrelasjonsanalysen.

Når variablene ble splittet, var det z-FEV₁ som hadde størst forklaringskraft på oksygenopptaket. Korrelasjonskoeffisienten hos EP-gruppen var 0.453 ($p = 0.026$), som indikerer at z-FEV₁ alene forklarer 20.5 % av variansen til oksygenopptak. Korrelasjonskoeffisienten for z-K_{CO} var -0.143 ($p = 0.478$), som indikerer at z-K_{CO} forklarer 1.8 % av resultatet på oksygenopptaket, men dette var ikke statistisk signifikant. I kontrollgruppen var korrelasjonskoeffisienten for z-FEV₁ 0.546 ($p = 0.007$) og z-K_{CO} 0.190 ($p = 0.310$), og variasjon i z-FEV₁ forklarer 29.8 %, mens z-K_{CO} forklarer 3.6 % av variansen i oksygenopptaket. Bare resultatet for z-FEV₁ var signifikant. Basert på disse resultatene er det z-FEV₁ som ser ut til å ha størst forklaringskraft på variansen i oksygenopptak både hos de premature og hos de terminfødte kontrollene i voksen alder.

5. Diskusjon

Denne studien viser at ekstremt prematurt fødte har signifikant lavere oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon i voksen alder, enn de som er terminfødte. Varians i oksygenopptaket hos voksne premature og terminfødte kontroller kan forklares delvis av varians i diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon. Hver for seg bidro z -FEV₁ til rundt 20 % av variasjonen i oksygenopptaket mens z -K_{CO} ikke hadde signifikant forklaringsverdi.

Videre i diskusjonsdelen, ser jeg nærmere på deltagerutvalget og resultatene i studien, etterfulgt av drøfting av metode og statistiske analyser.

5.2 Utvalget

Det var 36 personer i EP-gruppen, og 34 personer i kontrollgruppen som deltok i denne studien. Hovedutvalget i denne oppgaven var de som gjennomførte CPET, som var 24 i EP-gruppen og 24 i kontrollgruppen. Det har vært en del frafall siden oppstart av observasjonsstudiet i 2001, noe som ikke er uforventet siden det har gått så mange år. Noen deltagere var vanskelig å oppspore siden de ikke bor i samme region som der studien startet opp.

I både prematurgruppen og kontrollgruppen var det færre som gjennomførte CPET-test i forhold til lungefunksjonsmålinger. Det ble prioritert å gjøre spirometri og SB-test hos de som bare hadde mulighet til å sette av én dag til testing. Potensielle årsaker til at de ikke gjennomførte CPET-test kan være mangel på motivasjon, fysiske begrensninger eller fordi det er en fysisk anstrengende test å gjennomføre. En del av de fødte EP har motoriske handicap, sitter i rullestol, er blinde eller hørselhemmet.

I resultatene er begge kjønn sammenslått. Det kunne ha vært relevant å skille de med tanke på at kvinner generelt har lavere peak VO_2 -verdier sammenlignet med menn (Loe et al., 2014, s. 6). Men kjønnsfordelingen var ganske nærme 50 % uten utpreget skjevfordeling (44 % kvinner i EP-gruppen, og 56 % kvinner i kontrollgruppen), så det ble det tatt et valg om å samle verdiene. Det ble valgt å rapportere lungefunksjonsmålingene som z-scores korrigert for kjønn, alder, lengde og etnisitet, og CPET-målingene rapporteres også som prosent predikert, korrigert for blant annet kjønn.

Power-analysen ved oppstart av studien i 2001-2002 ble beregnet ut fra FEV_1 . Analysen viste at hvis FEV_1 dataene var normalfordelte og hadde et standardavvik på 10 %, hadde studien 90 % styrke til å finne en FEV_1 forskjell på 7.5 % mellom EP-fødte og terminfødte kontroller, gitt at det var 39 personer i hver gruppe. Utvalget er mindre ved denne undersøkelsen nå ved 35 års alder, grunnet frafallet over tid. Dette er en svakhet med tanke på statistisk styrke for å påvise forskjeller mellom gruppene. Helst burde flere deltagere ha vært med for å unngå type II feil, som er risikoen for at nullhypotesen blir beholdt feilaktig (Polit & Beck, 2017, s. 380).

Følgende måte ble benyttet til å beregne om utvalgsstørrelsen var stor nok til å kunne generalisere resultatene ved multipl regresjonsanalyse: $\text{utvalgsstørrelse} > 50 + 8 \times \text{antall variabler}$ (Pallant, 2013, s. 142). Denne beregningen tilsier at jeg burde hatt et utvalg på 66 deltagere i hver gruppe. Derfor er «adjusted R-square» inkludert i resultatdelen, da denne utregningsmetoden kompenserer for et lite utvalg (Pallant, 2013, s. 153).

Deltagerne ble identifisert og plukket ut fra fødselsprotokollene ved HUS, som var det eneste sykehuset i region Helse Vest som behandlet EP-fødte. Alle de som hadde overlevd nyfødtp perioden frem til undersøkelse ble inkludert, med unntak av de som ikke klarte å gjennomføre lungefunksjonsundersøkelsene. Dette gjør at utvalget er populasjonsbasert, og gjør at de premature er representative for andre ekstremt premature født i samme

tidsperiode. Styrken ved å ha et slikt populasjonsbaser utvalg, er at seleksjonsbias blir unngått. Det var også lav risiko for at sosioøkonomisk status var en bias, siden det ikke ble funnet noen spesiell forskjell i utdannelsesnivået hos familiene til deltakerne på kryss av gruppene (Vollsæter, 2016, s. 66). I tillegg tas det i betraktning at Norge har en relativt lik (flat) sosial struktur sammenlignet med andre land, og med rett til gratis helsetjenester.

En annen styrke med utvalget var de matchede terminfødte i kontrollgruppen, som hadde som hensikt å samsvare mest mulig med hver enkelt i EP-gruppen med hensyn til fødselstidspunkt, kjønn og geografisk regional tilhørighet. Kontroll-subjektene ble utvalgt basert på at de var født tidsmessig nærmest hver enkelt EP-fødte, og at de hadde samme kjønn. Denne metoden ble fulgt nøye, og det var svært få eksklusjonskriterier for deltagelse. Kun manglende evne til å gjennomføre undersøkelsene, eller svært lang reiseavstand til sykehuset. Dette reduserer bias og bidrar til å øke kvaliteten på studien. I snitt ble 1.3 kontroller invitert per EP-fødte for å rekruttere en full 1:1 kohort av prematurfødte og terminfødte. Ved hjelp av denne metoden er kontrollgruppen representativ for andre terminfødte. Kontrollgruppen hadde ganske likt frafall ved testingen som EP-gruppen, noe som er en fordel når gruppene skal sammenlignes.

Som nevnt i metodedelen er inklusjonskriteriene at deltagerne i prematurgruppen var født i uke 28 eller tidligere, eller at de veide <1000 g. De med lav fødselsvekt ble inkludert fordi det tidligere var større usikkerhet rundt fastsetting av gestasjonsalder. Beregning av gestasjonsalder har blitt mer nøyaktig med tiden (Blencowe et al., 2012, s. 2163). Tidligere ble termin primært beregnet ut ifra antall dager eller uker fra første dag i siste menstruasjonsperiode (Taipale & Hiilesmaa, 2001, s. 189-190). Termin basert på siste menstruerende periode har vist å kunne gi en termindato som var flere uker feil (Jukic et al., 2013, s. 2850). I de yngre kohortene i HUS sine studier ble også ultralyd brukt systematisk for å stadfeste termin. Inkludering av deltagere med lav fødselsvekt uavhengig av gestasjonsalder i utvalget, kan ha ført til at deltagerne i denne studien var mer utviklet ved fødsel sammenlignet med deltagere i andre studier på EP. Dette på grunn av at deltagere med lav fødselsvekt, men med en lengre modning ble sidestilt med EP. Derfor er ikke

resultatene fra denne studien direkte overførbare til alle ekstremt prematurfødte (Bårdsen et al., 2022, s. 8).

Det har skjedd mye i behandling av prematurfødte siden denne gruppen ble født i første halvdel av 1980-tallet. Surfactant-behandling som har vist å redusere dødeligheten hos premature, ble først vanlig å bruke på 1990-tallet (Owen et al., 2017, s. 1651). Utviklingen over tid, hvor moderne nyfødtmedisin gjør at flere overlever å bli født EP, kan medvirke til at flere av de overlevende får høyere morbiditet (Bårdsen et al., 2022, s. 5; Cheong et al., 2020, s. 2-5). Det er foreløpig begrenset med forskning som kan vise til dette, men Doyle *et al* gjorde en studie der tre kohorter med EP-fødte 8-åringer ble undersøkt i 1991-2005, og det ble funnet at den yngste kohorten var de med dårligst spirometriverdier (Doyle et al., 2017, s. 333). En studie gjort basert på HUS sin longitudinelle populasjonsstudie viser derimot motsatt, der barn som ble født ved millenniumskiftet hadde signifikant bedre FEV z-score sammenlignet med de ekstremt premature født på begynnelsen av 1990-tallet (Vollsæter et al., 2015, s. 11-14). Således er kunnskapen om utvikling over tid ennå ikke sikker for denne gruppen.

5.3 Diskusjon av resultater

5.3.1 Lungefunksjonsmålinger og forskjeller mellom EP og kontrollgruppe

Denne studien viser at på gruppenivå har EP-gruppen ved 35 års alder signifikant lavere oksygenopptak målt med peak VO_2 , lavere bronkial dimensjon målt med z-FEV₁ og lavere diffusjonskapasitet målt med z-DL_{CO} og z-K_{CO}, sammenlignet med kontrollgruppen. Disse resultatene stemmer godt overens med det som er funnet hos denne samme kohorten ved tidligere undersøkelser både ved 18 og 25 års alder, samt i en nylig studie av spirometriverdier (FEV₁) ved 35 års alder (Bårdsen et al., 2022; Clemm et al., 2014; Satrell et al., 2021).

En studie av Satrell et al. 2021 som så på diffusjonskapasitet, inkluderte samme fødselskohort som i denne studien, men ved alder 25 år. Også her ble det funnet statistisk signifikant forskjell mellom EP-fødte og terminfødte på $z\text{-K}_{CO}$ (Satrell et al., 2021, s. 19).

I denne studien var lungefunksjonsmålingene av bronkial dimensjon og diffusjonskapasitet til de EP-fødte innenfor normalgrensen. Det samme ble funnet i en eldre studie fra Nederland som så på premature ved alder 19-20 år (gestasjonsalder <30 uker) (Vrijlandt et al., 2006, s. 891-892). Bårdsen et al. 2022 publiserte nylig en studie der hun så på spirometriverdiene til det samme utvalget som i denne oppgaven. Her skilte hun lungeverdiene mellom de premature som hadde fått påvist BPD, og de EP-fødte uten påvist BPD. Også her var resultatene innenfor normalen, men de med påvist BPD lå helt ved laveste grense for normalverdi med en $z\text{-FEV}_1$ på -1.6 (Bårdsen et al., 2022, s. 6). Dette kan tyde på at de med BPD har dårligere bronkialdimensjon sammenlignet med andre EP-fødte som ikke har fått BPD-diagnosen.

5.3.2 Forskjeller lungefunksjonsmål mellom de som testet CPET og de som ikke testet CPET

Siden en del ikke gjennomførte testen på tredemølle var jeg interessert i å vite om det var forskjell mellom resultatene på spirometri og diffusjonskapasitet hos de som gjennomførte CPET og de som ikke tok testen. Dette var for å undersøke om de som ikke tok testen var de med dårligst lungefunksjon, og om det kunne være bias i utvalget. At flere av disse hadde fysiske begrensninger, gjorde det interessant å undersøke om dette også gjenspeilet lungefunksjonen deres. Hos EP-fødte er det gjerne flere faktorer som forekommer samtidig, og de mest umodne spedbarna er sykest både i form av hjernesykdom og lungesykdom i nyfødtperioden (Schmidt et al., 2003, s. 1126-1127). Derfor er det plausibelt å anta at de som har motoriske vansker, også kanskje er de som er mest lungesyke senere.

En studie har vist at diffusjonskapasitet målt i hvile økte hos atletiske menn som gjennomførte et høyintensitets utholdenhetsprogram i 8 uker (Dridi et al., 2021, s. 7-9).

Denne studien var ikke spesifikt om premature, men hvis de som valgte å gjennomføre CPET var de som trente mest, kunne en anta å se høyere diffusjonsverdier hos de som gjennomførte testen. I var dette trolig hos kontrollgruppen, men også kanskje også i EP-gruppen.

De to variablene som ble ansett som de mest relevante å se på i denne oppgaven var $z\text{-K}_{\text{CO}}$ og $z\text{-FEV}_1$. K_{CO} er en indeks av effektiviteten til alveolar transport av karbonmonoksid og diffusjonskapasitet i lungene, mens FEV_1 måler forsert ekspiratorisk volum første sekund av ekspirasjon og sier noe om bronkial dimensjon og hvor mye luftmotstand det er i lungene (Hughes & Pride, 2012, s. 133; Miller et al., 2005, s. 321). Av de 24 som hadde gjennomført CPET i EP-gruppen, var det én deltager sine diffusjonsverdier som ble ekskludert på grunn av ikke-tilfredsstillende gjennomførelse av testen.

Resultatene fra uavhengig t-test viste at det var en liten numerisk forskjell mellom de som gjennomførte CPET, og de som ikke gjennomførte. Hos de som gjennomførte CPET var $z\text{-FEV}_1$ litt høyere hos både EP-gruppen og i kontrollgruppen. Når det gjaldt $z\text{-K}_{\text{CO}}$ var resultatet overraskende litt høyere hos de som ikke hadde gjennomført CPET i EP-gruppen, mens resultatet var motsatt i kontrollgruppen. Ingen av disse beregningene var av statistisk signifikans, muligens grunnet stor spredning i resultatene. Basert på resultatene var det ikke grunnlag til å fastslå at de som valgte å ikke gjennomføre CPET hadde noe dårligere bronkial dimensjon eller diffusjonskapasitet.

5.3.3 Assosiasjon mellom oksygenopptak, bronkial dimensjon og diffusjonskapasitet

Ved å gjøre en regresjonsanalyse, ble det sett på i hvilken grad oksygenopptak (peak VO_2) samvarierer med diffusjonskapasitet ($z\text{-K}_{\text{CO}}$) og bronkial dimensjon ($z\text{-FEV}_1$) hos EP-fødte. Til min kjennskap er dette den første studien som ser på dette hos voksne født EP. Funnene fra analysen viste at variablene sammenslått forklarte 23 – 29 % av variasjonen til oksygenopptaket, mens sett hver for seg var det FEV_1 som hadde størst forklaringskraft. I EP-

gruppen hadde z -FEV₁ en forklaringskraft på 20.5 %, og i kontrollgruppen 29.8 %. Resultatene var statistisk signifikante. Dette gjenspeiler resultatet i en annen norsk studie der det også ble funnet assosiasjon mellom peak VO₂ og bronkial dimensjon målt med spirometri hos friske individer (Rasch-Halvorsen et al., 2019, s. 3).

Analysene gjort på z -K_{CO} var derimot ikke statistisk signifikante, og hadde en forklaringskraft på bare 1.8 % i EP-gruppen og 3.6 % i kontrollgruppen. Et av spørsmålene i problemstillingen var hvorvidt det er en assosiasjon mellom diffusjonskapasitet og maksimalt oksygenopptaket hos voksne født ekstremt prematurt. Basert på disse funnene kan vi ikke si at redusert diffusjonskapasitet påvirker oksygenopptaket. Så selv om det ble funnet statistisk signifikant redusert diffusjonskapasitet og oksygenopptak sammenlignet med terminfødte, kan vi ikke konkludere at det er nødvendigvis en sammenheng mellom disse to. Det er mulig at utslaget ville vært annerledes hvis måling av diffusjonskapasitet hadde vært under fysisk anstrengelse.

Det andre spørsmålet i problemstillingen var om det er en assosiasjon mellom bronkial dimensjon og maksimalt oksygenopptak hos voksne født ekstremt prematurt. Basert på funnene i denne analysen kan det tyde på at z -FEV₁ har en forklaringskraft på resultatet til oksygenopptaket. FEV₁ sier noe om eventuell obstruksjon i luftveiene, og som beskrevet i innledningen av denne oppgaven er dette bare en av mange ulike faktorene som er med å avgjøre hvor mye oksygen kroppen klarer å nyttiggjøre seg. Som nevnt kan z -FEV₁ forklare ca. 30 % av målt peak VO₂ ml/min/kg. Det vil si at 70 % av variasjonen i oksygenopptaket forklares av andre faktorer enn de som er undersøkt spesifikt i denne studien.

Likevel er det flere aspekter her som gjør at det ikke er riktig å trekke to streker under svaret. Utvalget er for lite til at regresjonsanalysen er sikkert gyldig, samtidig er det signifikante resultater selv ved dette utvalget. Denne studien kan gi en indikasjon på hva en kan finne hvis et større utvalg blir inkludert ved en senere anledning.

5.4 Metodiske valg og metodekritikk

5.4.1 Ergospirometri med måling av peak oksygenopptak

CPET er mye brukt for å vurdere kardiopulmonal funksjon og arbeidskapasitet. Å gjennomføre testen på tredemølle er i de aller fleste tilfeller gunstig fordi gange eller løping er vanlige aktiviteter i hverdagen som de aller fleste mestrer (Pritchard et al., 2021, s. 19). I tillegg hadde deltagerne i denne studien en fordel ved at de hadde gjennomført testen ved tidligere anledninger, og var derfor vant til hvordan den skulle gjennomføres.

Måling av peak VO_2 hvor første eller andre ventilatorisk platå blir møtt er ansett som gullstandard for å evaluere aerobisk metabolsk funksjon og vurdering av aerobisk arbeidskapasitet (Mezzani et al., 2013, s. 443). Fordeler med å gjennomføre CPET-test er at det er en ikke-invasiv måte å teste på, samtidig som det gir en objektiv måling av responser i skjelettmuskulatur, samt respiratoriske og kardiovaskulære systemer under trinnvis økende treningsbelastning (Pritchard et al., 2021, s. 1).

Under testing av CPET er det viktig med en mest mulig standardiserte forhold og prosedyre for å sikre validiteten. Alle deltagerne i denne studien fulgte samme protokoll, og for at testen ble godkjent måtte deltagerne enten nå avflating av oksygenopptaket (peak VO_2), 90 % av predikert maksimal hjertefrekvens), eller RER-verdi over 1.05. Det vil si at deltagerne ble veldig anstrengt under testingen, som kan gi et godt bilde av peak VO_2 . Men skulle de bli testet fullstendig maksimalt burde RER være over 1.10 (Balady et al., 2010, s. 197).

5.4.2 Spirometrimåling av bronkial dimensjon

Spirometri ble brukt i studien fordi det er den mest vanligste lungetesten av pulmonal funksjon (Graham et al., 2019, s. 1). Det er en av de viktigste metodene for å undersøke lungefunksjon når det kommer til pasienter der det er mistenkt trange luftveier (obstruksjon) som ved for eksempel astma og KOLS (NICE, 2019, s. 3, 12).

I denne studien ble spirometritest utført med Vmax-utstyr. Dette er relativt dyrt utstyr som ikke er tilgjengelig i alle klinikker, men det finnes også mindre portable spirometrimålere som ikke er like dyre.

Ulempen med å bruke spirometrimåling på personer som er født EP, er at den er lite sensitiv til å fange opp lungeabnormaliteter hos alle i denne pasientgruppen. Lum et al. 2011 viste at lungeabnormaliteter ble oversett i 37 % av prematurfødte barn som ble undersøkt (Lum et al., 2011, s. 1203). I tillegg sier den bare noe om bronkial dimensjonen. Ytterligere lungefunksjonstesting kan være hensiktsmessig å supplere med under kartlegging og diagnostisering av EP-fødte.

5.4.3 Diffusjonskapasitet med «single breath test»

Mens spirometri bare sier noe om bronkial dimensjon, kan SB-test måle lungene sin diffusjonskapasitet for å vurdere lungefunksjonen hos EP-fødte. Grunnen til at SB-metoden ble brukt under denne studien er fordi dette er den mest anvendte metoden for å måle DL_{CO} i kliniske studier. I tillegg er den standardisert av European Respiratory Society (ERS) og American Thoracic Society (ATS) og det foreligger referanseverdier (Stanojevic et al., 2017).

Ulemper med SB-test er at det ikke er en vanlig test som vanligvis blir brukt i klinikken. Den er mer anvendt i kliniske studier og til diagnostisering på sykehus. Derfor er testen lite overførbarheten til den kliniske hverdagen for fysioterapeuter.

I tillegg er den mer avansert å gjennomføre enn å måle spirometri. Spesielt siden deltagerne må holde pusten i 10 ± 2 sekunder. Dette krever at testleder gir nøye instruksjoner på hvordan testen skal gjennomføres. Dette kan være en utfordring hos de EP-fødte som har kognitive eller fysiske begrensninger.

5.5 Validitet

I følgende avsnitt tar jeg for meg styrker og svakheter i denne oppgaven forbundet med validitet. Intern validitet omhandler i hvilken grad det er mulig å dra en slutning på om det faktisk er den uavhengige variabelen som er årsaken til variasjonen i utfallet (Polit & Beck, 2017, s. 223).

5.5.2 Intern validitet

En av tingene som kan true den interne validiteten er bruk av testutstyr og testbetingelser. CPET ble gjennomført av ulike fysioterapeuter, mens spirometri og SB-test ble gjort av enten sykepleier eller fysioterapeut. Testprotokollene og kalibreringer av utstyr ble gjort etter standardiserte krav, for å gjøre testene likest mulig og sammenlignbare. Likevel kan det ha forekommet noen ulikheter i testprosedyrene, og kanskje særlig de muntlige instruksjonene eller måten man oppfordrer til å fortsette på («heier» på deltageren) under en løpetest, når det er ulike personer som gjennomfører testingen.

Når det gjelder seleksjonsbias er det en styrke at den longitudinelle studien ved oppstart inkluderte alle som var født ekstremt prematurt innenfor 1982-1985. Likevel kan det være at de som valgte å delta på testing i 2018-2020 var de som er mest motiverte til å delta, og at dette kan ha påvirket resultatet noe. Hvorvidt de som er mest motiverte i så fall er de som er friskest eller de som er sykest, vet vi ikke. Det var en god del av deltagerne som ikke gjorde CPET, men jeg velger likevel å tro at utvalget er representativt, siden vi vet at en del av disse deltagerne har fysiske utfordringer som gjør at det ikke er mulig å gjennomføre tredemølltest. Basert på resultatene var det heller ikke slik de deltagerne som ikke gjennomførte CPET hadde signifikant dårligere bronkial dimensjon og diffusjonskapasitet.

En annen ting som kan true intern validitet er forventningene en har som forsker. I enkelte tilfeller kan dette påvirke både valg av metode og i dette tilfelle valg av hvilke variabler som ble inkludert i regresjonsanalysen, og videre selvsagt hvilke resultater som blir rapportert og publisert. I denne oppgaven kan dette dog forsvares ved at det var et tidsavgrenset

masterprosjekt, og da er det hensiktsmessig å avgrense hvilke variabler som blir undersøkt. Verken deltagere eller de som gjennomførte undersøkelsene, var blindet. Det er vanskelig å blinde i en slik setting, og hadde vært vanskelig å gjennomføre i praksis.

En ulempe med korrelasjonsstudier er at studiedesignet gjør den svakere til å definere en årsaksslutning, fordi det kan være andre årsakssammenhenger som ikke er undersøkt som også spiller inn (Polit & Beck, 2017, s. 207-208). Det er risiko for konfundering, som går ut på at det kan være andre variabler enn de man faktisk måler som påvirker resultatet (Polit & Beck, 2017, s. 162-163). I denne studien fikk deltagerne en rekke anbefalinger før testing. En av de tingene de skulle unngå var å røyke 4 timer før testing, men hvis deltagerne likevel valgte å røyke, kan dette være en konfunderende variabel. Videre kan selv små virusinfeksjoner i luftveiene trolig påvirke resultatet, det samme gjelder drikking av kaffe, eller fysisk aktivitet i forkant av målingene. Vi vet ikke om noen deltagere for eksempel hadde dårlig tid i forkant av undersøkelsene, og måtte løpe for å nå dem. Dette kan gi både påvirkning av luftveiene som påvirker FEV₁, samt påvirkning av blodvolum i lungene som påvirker diffusjon. I regresjonsanalysen var det z-K_{CO} og z-FEV₁ som ble valgt som uavhengige variabler. Det er fremdeles en rekke variabler som ikke er utforsket i denne studien. Oksygenopptak er også en kompleks prosess, som er påvirket av en rekke faktorer. Noen av de er beskrevet i teoridelen, men det er også mange flere faktorer som ikke er nevnt.

5.5.3 Ekstern validitet

Ekstern validitet handler om hvorvidt studien sine resultater er overførbare til samfunnet og øvrige befolkning på tross av variasjoner i setting, forhold og hos folk (Polit & Beck, 2017, s. 229). I denne studien er ikke utvalget stort nok til at det er mulig å dra slutninger som er overførbare til hele populasjon av EP-fødte. Det har også skjedd en utvikling innen behandling av spedbarn født EP, og funnene for dette utvalget er kanskje ikke overførbare til yngre EP-fødte i de seneste tiårene. EP-fødte i nyere tid kan ha fått mer moderne og kanskje bedre tilpasset behandling sammenlignet med de født første halvdel av 1980-tallet. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Resultatene kan likevel antyde hva som er teoretisk mulig å finne hvis det blir gjort en regresjonsanalyse på et større utvalg med flere

deltagere ved en senere anledning.

5.6 Relevans av funnene for fysioterapi

Flere av funnene i denne studien er av relevans for fysioterapifaget. Dette er en forskningsbasert studie som ikke går direkte på kliniske tiltak, men ser på fysiologiske mekanismer og sammenhenger på oksygenopptak hos personer som er født EP. Terapeutisk intervensjon bør være bygget på en forståelse av de fysiologiske mekanismene som påvirker gassutveksling og arbeidskapasitet til pasienten. På denne måten kan behandling tilpasses individuelt til hver enkelt pasient.

Stadig flere overlever det å bli født prematurt, og flere studier tyder på at det er en sammenheng mellom EP-fødsel og tidlig utvikling av KOLS (Bårdsen et al., 2022, s. 5; Filippone et al., 2012, s. 1255-1256). Derfor er det ikke usannsynlig at mange av fremtidens KOLS-pasienter er nettopp de som blir født EP i disse dager.

I studien ser vi at det er en assosiasjon mellom bronkial dimensjon og oksygenopptak. Bronkial dimensjon får vi ikke forbedret gjennom trening, men oksygenopptaket er sterkt påvirkbart av fysisk utholdenhetstrening (Swain & American College of Sports, 2014, s. 497-499). Dette kan i teorien kompensere for redusert lungefunksjon og bidra til bedre arbeidskapasitet som er viktig for å fungere i hverdagslig aktivitet. Vi kjenner ikke til hvorvidt de som er født ekstremt prematurt har samme effekt av høyintensitetstrening som de som er født til termin, men det er i alle fall rimelig å anta at de som gruppe også vil ha effekt.

5.7 Videre forskning

I regresjonsanalysen i denne studien var det bare to variabler som ble undersøkt for assosiasjon til oksygenopptak hos EP-fødte. I fremtidige studier burde også flere variabler undersøkes for å sjekke for samvariasjon på oksygenopptaket, og da på et større utvalg.

Det kunne også være interessant å undersøke de samme assosiasjonene hos de yngre premature, da disse har fått en annen type behandling i nyfødtp perioden, og også fordi disse gruppene født mer nylig har hatt høyere overlevelsesrate (Chang et al., 2013, s. 228-231). Stadig flere overlever prematur fødsel, så det er viktig å fortsette kunnskapsutviklingen rundt denne pasientgruppen.

Utvalget i denne oppgaven er tatt fra en longitudinell observasjonsstudie da deltagerne var 35 år. Flere studier bør gjøres på deltagerne inn i alderdommen for å mer innblikk i langtidsutsiktene til denne pasientgruppen.

6. Konklusjon

Denne studien viser at det er noe assosiasjon mellom maksimalt oksygenopptak, diffusjonskapasitet og bronkial dimensjon hos voksne født ekstremt prematurt. Sammenslått hadde $z\text{-FEV}_1$ og $z\text{-K}_{\text{CO}}$ signifikant forklaringskraft på variansen i oksygenopptaket. Separat var det bare $z\text{-FEV}_1$ som hadde signifikant forklaringskraft, og kunne forklare 20 % av variasjonen til oksygenopptaket. Resultatet viser også at i voksen alder har ekstremt prematurfødte signifikant lavere maksimalt oksygenopptak, bronkial dimensjon og diffusjonskapasitet enn de som er født til termin.

7. Litteraturliste

- Ahlfeld, S. K. & Conway, S. J. (2014). Assessment of inhibited alveolar-capillary membrane structural development and function in bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 100(3), 168-179. <https://doi.org/10.1002/bdra.23226>
- Baker, C. D. & Alvira, C. M. (2014). Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr*, 26(3), 306-314. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000095>
- Balady, G. J., Arena, R., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., Milani, R. V., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M. & Gulati, M. (2010). Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>
- Bassett, D. R. & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*, 32(1), 70-84. <https://doi.org/10.1097/00005768-200001000-00012>
- Blencowe, H. M., Cousens, S. P., Oestergaard, M. Z. P., Chou, D. M. D., Moller, A.-B. M., Narwal, R. M. D., Adler, A. P., Vera Garcia, C. M. P. H., Rohde, S. M. P. H., Say, L. M. D. & Lawn, J. E. D. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379(9832), 2162-2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Bårdsen, T., Røksund, O. D., Benestad, M. R., Hufthammer, K. O., Clemm, H. H., Mikalsen, I. B., Øymar, K., Markestad, T., Halvorsen, T. & Vollsæter, M. (2022). Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax*, thoraxjnl-2021-218400. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218400>
- Cazzato, S., Ridolfi, L., Bernardi, F., Faldella, G. & Bertelli, L. (2013). Lung function outcome at school age in very low birth weight children: Lung Function in Very Low Birth Weight Children. *Pediatric pulmonology*, 48(8), 830-837. <https://doi.org/10.1002/ppul.22676>
- Chang, H. H. M. D., Larson, J. B. A., Blencowe, H. M., Spong, C. Y. M. D., Howson, C. P. P., Cairns-Smith, S. P., Lackritz, E. M. M. D., Lee, S. K. F., Mason, E. M. D., Serazin, A. C. D., Walani, S. P., Simpson, J. L. P. & Lawn, J. E. D. (2013). Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*, 381(9862), 223-234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61856-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61856-X)

- Cheong, J. L. Y., Spittle, A. J., Burnett, A. C., Anderson, P. J. & Doyle, L. W. (2020). Have outcomes following extremely preterm birth improved over time? *Semin Fetal Neonatal Med*, 25(3), 101114-101114. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101114>
- Clemm, H., Røksund, O., Thorsen, E., Eide, G. E., Markestad, T. & Halvorsen, T. (2012). Aerobic Capacity and Exercise Performance in Young People Born Extremely Preterm. *Obstetrical & gynecological survey*, 67(5), 281-282. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3182562cfc>
- Clemm, H. H., Vollsæter, M., Røksund, O. D., Eide, G. E., Markestad, T. & Halvorsen, T. (2014). Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Ann Am Thorac Soc*, 11(4), 537-545. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-311OC>
- Clemm, H. S. H. (2015). *Exercise Capacity after extremely preterm birth. Development from childhood to adulthood* [The University of Bergen]. <https://hdl.handle.net/1956/10705>
- Coalson, J. J. (2006). Pathology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*, 30(4), 179-184. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.05.004>
- Cumming, G. R., Everatt, D. & Hastman, L. (1978). Bruce treadmill test in children: normal values in a clinic population. *Am J Cardiol*, 41(1), 69-75. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(78\)90134-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(78)90134-0)
- Doyle, L. W., Carse, E., Adams, A.-M., Ranganathan, S., Opie, G. & Cheong, J. L. Y. (2017). Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N Engl J Med*, 377(4), 329-337. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700827>
- Dridi, R., Dridi, N., Govindasamy, K., Gmada, N., Aouadi, R., Guénard, H., Laher, I., Saeidi, A., Suzuki, K., Hackney, A. C. & Zouhal, H. (2021). Effects of Endurance Training Intensity on Pulmonary Diffusing Capacity at Rest and after Maximal Aerobic Exercise in Young Athletes. *Int J Environ Res Public Health*, 18(23), 12359. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312359>
- Filippone, M., Bonetto, G., Corradi, M., Chiara Frigo, A. & Baraldi, E. (2012). Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term. *Eur Respir J*, 40(5), 1253-1259. <https://doi.org/10.1183/09031936.00185511>
- Graham, B. L., Brusasco, V., Burgos, F., Cooper, B. G., Jensen, R., Kendrick, A., Macintyre, N. R., Thompson, B. R. & Wanger, J. (2017). Executive summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*, 49(1), 16. <https://doi.org/10.1183/13993003.E0016-2016>
- Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Kaminsky, D. A., McCarthy, K., McCormack, M. C., Oropez, C. E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M. P. & Thompson, B. R. (2019). Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*,

200(8), e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

- Hassel, E., Stensvold, D., Halvorsen, T., Wisløff, U., Langhammer, A. & Steinshamn, S. (2015). Association between pulmonary function and peak oxygen uptake in elderly: the Generation 100 study. *Respir Res*, 16(1), 156-156. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0317-0>
- Helsedirektoratet. (2019, 20. desember). *Fosterets levedyktighet*. Helsedirektoratet. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/abort-svangerskapsavbrudd-veileder-til-forskrift/fritak-av-samvittighetsgrunner/-18.fosterets-levedyktighet>
- Hough, A. (2018). *Hough's cardiorespiratory care : an evidence-based, problem-solving approach* (Fifth edition. utg.). Elsevier.
- Hughes, J. M. & Pride, N. B. (2012). Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(2), 132-139. <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2160CI>
- Johansson, H., Norlander, K., Berglund, L., Janson, C., Malinovschi, A., Nordvall, L., Nordang, L. & Emtner, M. (2015). Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax*, 70(1), 57-63. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205738>
- Jukic, A. M., Baird, D. D., Weinberg, C. R., McConaughy, D. R. & Wilcox, A. J. (2013). Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. *Hum Reprod*, 28(10), 2848-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/det297>
- Kilbride, H. W., Gelatt, M. C. & Sabath, R. J. (2003). Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: effect of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*, 143(4), 488-493. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00413-X](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00413-X)
- Langhammer, A., Crowley, S., Humerfelt, S., Melbye, H., Nag, T. & Svanes, Ø. (2018). På tide med nye referanseverdier og grenseverdier for spirometri. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 138(13). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0345> (Opprinnelig utgitt På tide med nye referanseverdier og grenseverdier for spirometri.)
- Langhammer, A., Johannessen, A., Holmen, T. L., Melbye, H., Stanojevic, S., Lund, M. B., Melsom, M. N., Bakke, P. & Quanjer, P. H. (2016). Global Lung Function Initiative 2012 reference equations for spirometry in the Norwegian population. *Eur Respir J*, 48(6), 1602-1611. <https://doi.org/10.1183/13993003.00443-2016>
- Loe, H., Steinshamn, S. & Wisløff, U. (2014). Cardio-respiratory reference data in 4631 healthy men and women 20-90 years: the HUNT 3 fitness study. *PLoS One*, 9(11), e113884-e113884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113884>
- Lum, S., Kirkby, J., Welsh, L., Marlow, N., Hennessy, E. & Stocks, J. (2011). Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J*, 37(5), 1199-1207. <https://doi.org/10.1183/09031936.00071110>

- Markestad, T., Halvorsen, B. (2007). *Faglige retningslinjer for oppfølging av for tidlig fødte barn*. Sosial- og helsedirektoratet.
- McArdle, W. D., Katch, V. L. & Katch, F. I. (2015). *Exercise physiology : nutrition, energy, and human performance* (8. utg.). Lippincott Williams & Wilkins Wolters Kluwer Health.
- Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A. & Williams, M. A. (2013). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*, 20(3), 442-467. <https://doi.org/10.1177/2047487312460484>
- Miland, Å. O. (2022). Lungeventilasjon. Hentet 10.05.22, fra <https://sml.snl.no/lungeventilasjon>
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G. & Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26(2), 319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Mwaniki, M. K. D., Atieno, M. B., Lawn, J. E. M. D. & Newton, C. R. J. C. P. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 379(9814), 445-452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)
- Myrhaug, H. T., Brurberg, K. G., Hov, L., Håvelsrud, K. & Reinart, L. M. (2017). Prognose for og oppfølging av ekstremt premature barn: En systematisk oversikt [Prognosis and follow-up of extreme preterm infants: a systematic review] Rapport - 2017. *Folkehelseinstituttet*. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/prognose-ekstremt-premature-barn-rapport-v2-2017.pdf>
- Narayanan, M., Beardsmore, C. S., Owers-Bradley, J., Dogaru, C. M., Mada, M., Ball, I., Garipov, R. R., Kuehni, C. E., Spycher, B. D. & Silverman, M. (2013). Catch-up alveolarization in ex-preterm children: evidence from (3)He magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(10), 1104-1109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1850OC>
- Narayanan, M., Owers-Bradley, J., Beardsmore, C. S., Mada, M., Ball, I., Garipov, R., Panesar, K. S., Kuehni, C. E., Spycher, B. D., Williams, S. E. & Silverman, M. (2012). Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med*, 185(2), 186-191. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1348OC>
- NICE, g. (2019). *Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management* (Bd. 115). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542426/#!po=0.384615>

- Owen, L. S. D., Manley, B. J. P., Davis, P. G. P. & Doyle, L. W. P. (2017). The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *Lancet*, 389(10079), 1649-1659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30312-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30312-4)
- Pallant, J. (2013). *SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using IBM SPSS* (12. Utg.). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12166>
- Polit, D. F. & Beck, C. T. (2017). *Nursing Research : generating and assessing evidence for nursing practice* (10th ed. utg.). Wolters Kluwer.
- Pritchard, A., Burns, P., Correia, J., Jamieson, P., Moxon, P., Purvis, J., Thomas, M., Tighe, H. & Sylvester, K. P. (2021). ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021. *BMJ Open Respir Res*, 8(1), e001121. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001121>
- Quanjer, P., Stanojevic, S., Cole, T., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B., Enright, P., Hankinson, J. L., Ip, M. S. M., Zheng, J., Stocks, J. & Schindler, C. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, 40(6), 1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- Rasch-Halvorsen, Ø., Hassel, E., Langhammer, A., Brumpton, B. M. & Steinshamn, S. (2019). The association between dynamic lung volume and peak oxygen uptake in a healthy general population: the HUNT study. *BMC Pulm Med*, 19(1), 2-2. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0762-x>
- Satrell, E., Clemm, H., Røksund, O., Hufthammer, K. O., Thorsen, E., Halvorsen, T. & Vollsæter, M. (2021). Development of lung diffusion to adulthood following extremely preterm birth. *European Respiratory Journal*, 2004103. <https://doi.org/10.1183/13993003.04103-2020>
- Schittny, J. C. (2017). Development of the lung. *Cell Tissue Res*, 367(3), 427-444. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0>
- Schmidt, B., Asztalos, E. V., Roberts, R. S., Robertson, C. M. T., Sauve, R. S. & Whitfield, M. F. (2003). Impact of Bronchopulmonary Dysplasia, Brain Injury, and Severe Retinopathy on the Outcome of Extremely Low-Birth-Weight Infants at 18 Months: Results From the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *JAMA*, 289(9), 1124-1129. <https://doi.org/10.1001/jama.289.9.1124>
- Sharrow, D., Hug, L., Liu, Y. & You, D. (2020). Levels & Trends in Child Mortality. Hentet 04.05.22, fra <https://www.unicef.org/media/79371/file/UN-IGME-child-mortality-report-72020.pdf>
- Smith, L. J., McKay, K. O., van Asperen, P. P., Selvadurai, H. & Fitzgerald, D. A. (2009). Normal Development of the Lung and Premature Birth. *Paediatr Respir Rev*, 11(3), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.12.006>
- Stanojevic, S., Graham, B. L., Cooper, B. G., Thompson, B. R., Carter, K. W., Francis, R. W., Hall, G. L., Global Lung Function Initiative, T. w. g. & Global Lung Function Initiative, T. (2017). Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference

- values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J*, 50(3).
<https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
- Stanojevic, S., Graham, B. L. C., Brendan G. Thompson, Bruce R. Carter, Kim W. & Francis, R. W. G. L. (2020). Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians . Hall on behalf of the Global Lung Function Initiative T LCO working group. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700010. *The European respiratory journal*, 56(4).
<https://doi.org/10.1183/13993003.50010-2017>
- Steinshamn, S. (2018). Lungenes diffusjonskapasitet *Allergi i praksis*, 2.
https://www.naaf.no/globalassets/allergi-i-praksis/2---18/aip-2_2018_side_34_39_steinshamn-s_lungenes-diffusjonskapasitet.pdf
- Stensvold, H. J., Klingenberg, C., Stoen, R., Moster, D., Braekke, K., Guthe, H. J., Astrup, H., Rettedal, S., Gronn, M. & Ronnestad, A. E. (2017). Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*, 139(3).
<https://doi.org/10.1542/peds.2016-1821>
- Svanes, C., Sunyer, J., Plana, E., Dharmage, S., Heinrich, J., Jarvis, D., de Marco, R., Norbäck, D., Raheerison, C., Villani, S., Wjst, M., Svanes, K. & Antó, J. M. (2010). Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 65(1), 14-20.
<https://doi.org/10.1136/thx.2008.112136>
- Swain, D. P. & American College of Sports, M. (2014). *ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing for prescription* (7. utg.). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Taipale, P. & Hiilesmaa, V. (2001). Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol*, 97(2), 189-194.
[https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)01131-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01131-5)
- Thébaud, B., Goss, K. N., Laughon, M., Whitsett, J. A., Abman, S. H., Steinhorn, R. H., Aschner, J. L., Davis, P. G., McGrath-Morrow, S. A., Soll, R. F. & Jobe, A. H. (2019). Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 78.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>
- Thornquist, E. (2018). *Vitenskapsfilosofi og vitenskapsteori : for helsefag* (2. utg.). Fagbokforlag.
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Watananirun, K., Lumbiganon, P., Petzold, M., Moller, A.-B., Thinkhamrop, J., Laopaiboon, M., Seuc, A. H., Hogan, D., Tunçalp, O., Allanson, E., Betrán, A. P., Bonet, M., Oladapo, O. T. & Gülmezoglu, A. M. (2016). Global, regional and national levels and trends of preterm birth rates for 1990 to 2014: protocol for development of World Health Organization estimates. *Reprod Health*, 13(1), 76-76.
<https://doi.org/10.1186/s12978-016-0193-1>
- Vollsæter, M. (2016). *Long-term Respiratory Outcomes of Extreme Preterm Birth. A regional cohort study* [The University of Bergen].

- Vollsæter, M., Skromme, K., Satrell, E., Clemm, H., Røksund, O., Øymar, K., Markestad, T. & Halvorsen, T. (2015). Children Born Preterm at the Turn of the Millennium Had Better Lung Function Than Children Born Similarly Preterm in the Early 1990s. *PLoS One*, 10(12), e0144243-e0144243. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144243>
- Vrijlandt, E. J., Gerritsen, J., Boezen, H. M., Grevink, R. G. & Duiverman, E. J. (2006). Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(8), 890-896. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1140OC>
- Wagner, P. D. (2015). The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*, 45(1), 227-243. <https://doi.org/10.1183/09031936.00039214>
- WHO. (2018). Preterm birth. Hentet 01.05.2022, fra <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

Tabelloversikt

Tabell 1: Demografiske karakteristikk og lungesfunksjonsmålinger ved hele utvalget av EP- og terminfødte deltagere.....	38
Tabell 2: Lungesfunksjonsmålinger hos de som gjennomførte CPET.....	39
Tabell 3: Sammenligning av z-K _{co} og z-FEV ₁ hos de som gjennomførte CPET og ikke.....	40

Figuroversikt

Figur 1: Illustrasjon av prenatal lungesutvikling.....	17
Figur 2: Gassutveksling og ventilering av alveoler.....	19
Figur 3: Eksempel på volumkurve til en SB test.....	34
Figur 4: Utvalg av deltagere.....	37

Bildeoversikt

Bilde 1: Illustrasjon av hvordan lungene kan sammenlignes med et tre.....	20
Bilde 2: Kardiopulmonal treningsenhet Vmax29 og Woodway tredemølle.....	31
Bilde 3: Vmax-utstyret brukt til SB-test og spirometri.....	34