

Association Between Left Ventricle Morphology of Well Trained Subjects with Hypoxic Response in Hypobaric Chamber

Adhantoro Rahadyan, Andang H. Joesoef, *Dolly R.D. Kaunang

Background. The higher the altitude, the higher the risk to hypoxia exposure. Good fitness status of airplane pilot has been thought of great importance to encounter hypoxic risk. Meanwhile, intensive endurance training results in increase of left ventricular mass and change of cardiac function due to down regulation of beta adrenergic receptor. It is not clear whether the difference in myocardial morphology due to endurance training will cause difference tolerance in hypoxia responses.

Objectives. To compare hypoxia response of trained and untrained men and to investigate association of left ventricle morphology and hypoxia responses.

Methods. This is a cross-sectional study involving 128 trained and 25 untrained men. They underwent medical examination in Saryanto Institute of Aerospace Medicine, Jakarta. Echocardiography and treadmill test examination were performed. The time of useful consciousness (TUC) was measured using 25,000 feet hypobaric stimulation chamber.

Results. Six subjects were excluded due to incomplete data. The mean age of trained men was 22 ± 1.0 years. TUC of trained ($n=122$) and untrained ($n=25$) men were 232 ± 64 sec and 260 ± 51 sec, respectively ($p=0.01$). To evaluate for association between echocardiographic parametric of ventricle morphology and TUC, all subjects were divided into $TUC < 4$ min and $TUC \geq 4$ min. Parameters related to TUC are LVEDD and LVMI. $TUC < 4$ min related to larger LVEDD and LVMI.

Conclusion. Trained men had shorter TUC compared to untrained men. Shorter TUC related to larger LVEDD and LVMI.

(J Kardiol Ind 2008;29:62-68)

Keywords: training, time of useful consciousness, Hypoxia exposure

Departement of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia National Cardiovascular Center "Harapan Kita", Jakarta, Indonesia

* Lembaga Kesehatan Penerbangan dan Antariksa Saryanto, Jakarta

Hubungan Morfologi Ventrikel Kiri Orang Terlatih dengan Respons Hipoksia di Ruang Udara Bertekanan Rendah

Adhantoro Rahadyan, Andang H. Joesoef, *Dolly R.D. Kaunang

Latar Belakang. Risiko hipoksia meningkat dengan makin tingginya ketinggian di atas permukaan laut. Tingkat kebugaran fisik yang baik dianggap penting bagi para penerbang untuk menghadapi risiko hipoksia. Sementara itu, latihan *endurance* yang intensif dapat menyebabkan peningkatan massa ventrikel dan perubahan fungsi jantung yang berhubungan dengan *down-regulasi* reseptor beta adrenergik. Belum jelas apakah perbedaan morfologi jantung, sebagai dampak latihan, menyebabkan perbedaan kemampuan toleransi hipoksia?

Tujuan. Untuk mengetahui respons hipoksia orang terlatih dibandingkan dengan orang tak terlatih dan mencari hubungan morfologi ventrikel kiri dengan respons hipoksia.

Metode. Disain penelitian ini adalah studi potong lintang. Subyek adalah calon siswa penerbang TNI. Subyek terlatih adalah 128 perwira remaja lulusan Akademi TNI Angkatan Udara, sedangkan 25 orang subyek tidak terlatih adalah siswa lulusan SMU. Kedua subyek tersebut menjalani seleksi calon penerbang militer di Lembaga Kesehatan Penerbangan dan Antariksa, Jakarta. Kedua subyek menjalani pemeriksaan ekokardiografi, *treadmill test*, dan pemeriksaan aerofisiologi di Ruang Udara Bertekanan Rendah untuk menilai waktu sadar efektif (WSE).

Hasil. Dari 128 subyek terlatih, 6 orang tidak diikutsertakan karena data yang tidak lengkap. Umur rerata subyek terlatih $22 \pm 1,0$ tahun. WSE subyek terlatih dan tidak terlatih adalah masing-masing 232 ± 64 detik dan 260 ± 51 detik ($p=0,01$). Pada analisa regresi multivariat, LVEDD (*Left Ventricular End Diastolic Diameter*) mempunyai hubungan yang bermakna dengan WSE, [OR 0,156 (KI 95% 0,046 – 0,527)]. Kelompok dengan LVEDD $\geq 4,85$ cm mempunyai risiko 3,0 kali mengalami hipoksia (WSE < 4 menit) dibandingkan kelompok dengan LVEDD < 4,85 cm, [OR 3,0 (KI 95% 1,52 – 5,99)].

Kesimpulan. LVEDD berhubungan terbalik dengan WSE, dimana nilai LVEDD > 4,85 cm berisiko mengalami hipoksia 3x lipat.

(J Kardiol Ind 2008;29:62-68)

Kata kunci: Morfologi Ventrikel Kiri, Waktu Sadar Efektif, Hipoksia

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, FKUI. Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta, Indonesia
*Lembaga Kesehatan Penerbangan dan Antariksa Saryanto, Jakarta

Alamat korespondensi:

Dr. Adhantoro Rahadyan, SpJP
Email: adhantoro.rahadyan@yahoo.com

Perkembangan teknologi aeronautika demikian pesat, sementara itu fisiologi manusia dari dulu sampai sekarang tidak pernah berubah. Menjadi sebuah tantangan untuk mengawaki pesawat modern dengan segala keterbatasan fisiologi manusia khususnya risiko kejadian hipoksia yang sangat erat kaitannya dengan ketinggian. Semakin tinggi pesawat mengangkasa semakin tinggi risiko terjadinya hipoksia. Hal ini

dapat meningkatkan risiko kecelakaan pesawat, seperti yang terjadi pada pesawat Helios Air yang secara tragis mengakibatkan 115 penumpang dan 6 awak pesawat meninggal dunia.¹

Merupakan syarat utama menjadi pilot, baik militer maupun sipil, untuk memiliki kondisi fisik dan mental yang prima. Tetapi terdapat beberapa kasus penerbang yang sedang melakukan Indoktrinasi Latihan Aerofisiologi (ILA) berkala di Ruang Udara Bertekanan Rendah (RUBR), mengalami hipoksia dan kehilangan kesadaran. Padahal para penerbang tersebut mempunyai kondisi aerobik yang baik karena menjalani latihan *endurance*. Hal itu menimbulkan kontroversi mengenai perlu atau tidak tingkat kebugaran yang prima bagi awak pesawat. Sementara itu penelitian yang dilakukan oleh Pluim dkk pada atlet menunjukkan bahwa latihan *endurance* dapat menimbulkan peningkatan diameter ruang ventrikel kiri dan ketebalan dinding ventrikel.²

Oleh karena itu pada penelitian ini ingin diketahui respons hipoksia orang terlatih, dibandingkan dengan orang tidak terlatih; dan mencari hubungan morfologi ventrikel kiri dengan respons hipoksia.

Metode

Disain penelitian ini adalah potong lintang melibatkan 128 subyek terlatih perwira muda lulusan Akademi TNI AU, dan 25 subyek tidak terlatih lulusan SMU yang sedang mengikuti seleksi kesehatan calon siswa sekolah penerbang. Pemeriksaan dilakukan di Lembaga Kesehatan Penerbangan dan Antariksa Saryanto, Jakarta, pada tanggal 14–17 Januari 2008 untuk subyek terlatih, tanggal 27–29 Agustus 2008 untuk subyek tidak terlatih. Pemeriksaan meliputi pemeriksaan kesehatan secara umum, treadmill, ekokardiografi, dan indoktrinasi latihan aerofisiologi.

Pengumpulan data ekokardiografi

Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan sebelum subyek melakukan uji *treadmill*. Alat ekokardiografi yang digunakan adalah ALOKA seri SSD-4000. Data yang diambil adalah dimensi ruang jantung (LVEDD, LVESD, IVSd, IVSs, PW), dilanjutkan menghitung LVMI dan RWTd. Pengambilan data dilakukan dengan dua kali pemeriksaan dan dibuat nilai rata-rata.

LVMI (*Left ventricular mass index*) didapatkan

dari massa ventrikel kiri dibagi luas permukaan. Massa ventrikel kiri dihitung berdasarkan rumus klasik dari Devereux³ :

$$LV \text{ mass(gram)} = 0.8 \times 1.04 (IVSd + LVEDD + PW)^3 - (LVEDD)^3 + 0.6$$

IVSd adalah ketebalan septum interventrikular saat akhir-diastolik, LVEDD adalah diameter ventrikel kiri saat akhir-diastolik, PW adalah ketebalan dinding posterior ventrikel kiri saat akhir diastolik, 1.04 adalah *specific gravity* dari miokardium, 0.8 adalah faktor koreksi.

RWTd (*Relative wall thickness in diastole*) adalah ketebalan dinding relatif; dihitung dari rumus: $2 \times PW / LVEDD$.⁴

Pengumpulan data treadmill

Protokol yang digunakan adalah Bruce. Data yang diambil adalah tekanan darah sistolik dan diastolik awal sebelum melakukan tes, laju jantung istirahat. Prosedur berikutnya dilakukan sesuai dengan metode Bruce. Penghentian tes didasarkan pada pencapaian skala Borg (*Borg's Scale*). Data yang dicatat adalah laju jantung istirahat (LJI), laju jantung puncak (LJP), waktu puncak latihan (WPL), pemulihan laju jantung (PLJ) menit ke-2.

Pengambilan data di ruang udara bertekanan rendah (RUBR)

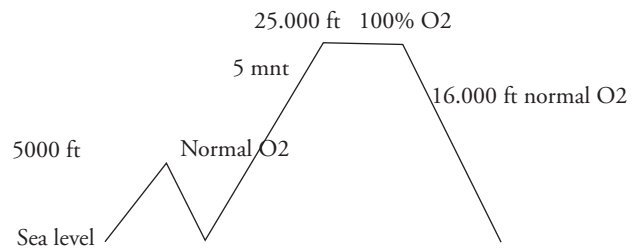
Ruang udara bertekanan rendah (RUBR) yang digunakan adalah model 16 Ma, yang didisain oleh Enviromental Tectonics Corporation International, USA. RUBR dapat memuat 10 peserta tes dan 3 instruktur. Sebelum memasuki ruang tersebut, peserta diberikan arahan oleh instruktur untuk keamanan dan keselamatan. Masing-masing peserta memakai helm dan masker oksigen yang ada dalam setiap *seat* peserta. Masing-masing peserta diberi nomor sesuai dengan tempat duduk untuk memudahkan pengaturan. Di luar ruangan terdapat operator untuk "menerbangkan" sekaligus memberikan informasi setiap saat kepada peserta, tentang ketinggian dan instruksi yang diperlukan. Satu orang bertugas mencatat waktu sadar efektif (WSE) peserta dengan menggunakan stopwatch.

Sebelum tes dimulai, dilakukan pengecekan laju jantung, saturasi oksigen *sea level* (*pulse oxymetri* yang telah dilakukan kalibrasi secara rutin). Pemeriksaan laju jantung dan saturasi oksigen dilakukan lagi pada

ketinggian setara 25.000 kaki (sesaat sebelum peserta membuka masker oksigen), dan saat akhir WSE. Petugas yang mencatat berada di luar ruang tersebut.

Prosedur terbang yang digunakan adalah sebagai berikut :

- Naik ketinggian 5000 kaki, kemudian turun lagi. Tujuan dari prosedur ini adalah **Sinus Check**, di mana bila ada yang sakit berkaitan dengan sinusitis akan merasakan sakit, sehingga peserta tidak diijinkan untuk melanjutkan tes.
- Naik lagi ketinggian sampai dengan 25.000 kaki; seluruh peserta masih menggunakan oksigen 100%.
- WSE diukur pada ketinggian 25.000 kaki. Rerata WSE pada ketinggian tersebut adalah 3 – 5 menit.⁵ Cara mengukur WSE : Sebelum masker dibuka, peserta dibagikan lembar soal hitungan matematika. Mereka harus mengerjakan sesuai dengan instruksi dari instruktur. Peserta akan mengerjakan dihitung sejak masker oksigen dibuka. Peserta tidak akan melanjutkan mengerjakan soal apabila salah mengerjakan 2 soal berurutan atau peserta diam sesaat tidak melakukan sesuatu. Saat instruktur memakaikan kembali masker oksigen, saat itu



Gambar 1. Profil latihan di Ruang Udara Bertekanan Rendah

- tercatat sebagai WSE peserta tersebut.
- Setelah peserta memakai masker oksigen 100% dan keseluruhan rangkaian tes selesai, kembali turun ke ketinggian *sea level*.

Analisis Statistik

Untuk menilai perbedaan variabel pada subyek terlatih dan tidak terlatih, digunakan analisa statistik *independent t-test* untuk data kontiniu dan uji *chi-square* untuk data nominal.

Tabel 1. Perbandingan karakteristik dasar antara subyek terlatih dengan tidak terlatih.

Variabel	Subyek terlatih (n=122)	Subyek tak terlatih (n=25)	nilai p
Umur (tahun)	22 ± 1,0	19 ± 1,1	<0,001
Indeks massa tubuh (IMT) (kg/m ²)	22 ± 1,7	21 ± 1,4	<0,001
Laju jantung istirahat (kali/menit)	66 ± 10	80 ± 7,4	<0,001
Tekanan darah sistolik (mmHg)	113 ± 7,1	111 ± 10	0,5
Hemoglobin (g/dl)	15,5 ± 0,8	15,5 ± 0,7	0,9
Tekanan darah diastolik (mmHg)	75 ± 5,0	76 ± 5,0	0,49
Laju jantung puncak latihan (kali/menit)	186 ± 8,0	192 ± 7,4	0,002
Waktu puncak latihan (detik)	993 ± 104	826 ± 120	<0,001
Pemulihan laju jantung menit ke-2(x/menit)	57 ± 10	50 ± 11	0,009
LVEDD (cm)	4,9 ± 0,2	4,7 ± 0,3	0,009
LVEDS (cm)	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,4	0,2
IVSd (cm)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,001
IVSs (cm)	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,7
PW (cm)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,2
RWTd	0,37 ± 0,07	0,37 ± 0,04	0,9
LVMI (g/m ²)	89 ± 15	81 ± 15	0,02

IVSd = ketebalan septum interventrikular saat akhir-diastolik; IVSs = ketebalan septum interventrikular saat akhir-sistolik
 LVEDD = diameter ventrikel kiri saat akhir-diastolik, LVEDS = diameter ventrikel kiri saat akhir-sistolik
 PW = ketebalan dinding posterior ventrikel kiri saat akhir diastolik; RWTd = ketebalan dinding relatif; LVMI = indeks massa ventrikel kiri

Untuk mencari variabel dari data ekokardiografi yang berhubungan dengan WSE, digunakan teknik analisis logistik regresi. Subyek dibagi dalam dua kelompok berdasarkan nilai WSE dengan titik potong 4 menit. Nilai ini ditentukan berdasarkan pada nilai tengah kisaran normal WSE pada manusia 3 – 5 menit.⁵ Nilai kemaknaan ditentukan pada $P < 0,05$. Analisis statistik menggunakan SPSS 15.0.

Hasil

Waktu sadar efektif subyek terlatih vs. subyek tak terlatih

Dari 128 subyek terlatih yang dilakukan pemeriksaan, 6 orang dieksklusi karena data tidak lengkap. **Tabel 1** memperlihatkan perbandingan karakteristik dasar antara kelompok subyek terlatih dan subyek tak terlatih. Subyek pada kelompok terlatih lebih tua, memiliki indeks massa tubuh yang lebih besar, laju jantung istirahat dan puncak latihan serta waktu puncak latihan yang lebih lama.

Dari parameter ekokardiografi, ditemukan bahwa subyek pada kelompok terlatih memiliki LVEDD yang lebih besar dan IVSd yang lebih tebal. Subyek terlatih memiliki LVMI yang besar, namun RWTd antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Dari pemeriksaan pada ketinggian 25.000 kaki, ditemukan bahwa subyek terlatih memiliki WSE yang lebih singkat dibandingkan dengan subyek tak terlatih (232 ± 64 vs. 260 ± 51 detik, $P = 0,01$).

Korelasi parameter ekokardiografi dengan waktu sadar efektif

Dalam mencari parameter ekokardiografi yang berkaitan dengan WSE, seluruh subyek ($n = 147$ orang), baik terlatih maupun tak terlatih, dikelompokkan menjadi dua kelompok berdasarkan WSE; yaitu kelompok $WSE < 4$ menit ($n = 67$) dan $WSE \geq 4$ menit ($n = 80$). **Tabel 2** memperlihatkan perbandingan karakteristik dasar pada kedua kelompok tersebut. Tidak ada perbedaan umur dan profil uji latih antara kedua kelompok. Tekanan darah sistolik pada kelompok $WSE < 4$ menit lebih rendah.

Tabel 3 memperlihatkan perbandingan parameter ekokardiografi antara kedua kelompok WSE. Kelompok dengan $WSE < 4$ menit memiliki LVEDD yang lebih besar dibandingkan kelompok $WSE \geq$

Tabel 2. Perbandingan karakteristik dasar pada kelompok dengan $WSE < 4$ menit dan kelompok $WSE \geq 4$ menit.

Variabel	WSE < 4 menit (n=67)	WSE ≥ 4 menit (n=80)	Nilai P
Umur (tahun)	21,5 ± 1,5	21,6 ± 1,5	0,79
IMT (kg/m ²)	22,5 ± 1,6	22 ± 1,80	0,26
Laju jantung istirahat (x/menit)	68 ± 11,4	69 ± 11	0,57
Hemoglobin (g/dl)	15,5 ± 0,8	15,5 ± 0,7	0,81
TDS (mmHg)	111 ± 7,8	114 ± 7,4	0,012
TDD (mmHg)	75 ± 5,0	75 ± 4,9	0,509
Laju jantung puncak (x/menit)	187 ± 7,9	188 ± 8,5	0,73
PLJ menit ke-2 (x/menit)	56,4 ± 10	56,1 ± 12	0,87

TDS = tekanan darah sistolik; TDD = tekanan darah diastolik; PLJ = pemulihan laju jantung (PLJ)

Tabel 3. Parameter ekokardiografi dalam kaitannya dengan waktu sadar efektif.

Variabel	WSE < 4 menit (n=67)	WSE ≥ 4 menit (n=80)	Nilai P
LVEDD (cm)	4,96 ± 0,28	4,83 ± 0,30	0,008
LVESD (cm)	3,04 ± 0,38	3,01 ± 0,32	0,73
IVSd (cm)	0,93 ± 0,12	0,91 ± 0,11	0,54
IVSs (cm)	1,34 ± 0,18	1,34 ± 0,17	0,85
PW (cm)	0,90 ± 0,17	0,89 ± 0,10	0,75
RWTd	0,36 ± 0,08	0,37 ± 0,05	0,81
LVMI (g/m ²)	91,38 ± 17,3	85,93 ± 13,1	0,036

IVSd = ketebalan septum interventrikular saat akhir-diastolik; IVSs = ketebalan septum interventrikular saat akhir-sistolik LVEDD = diameter ventrikel kiri saat akhir-diastolik, LVESD = diameter ventrikel kiri saat akhir-sistolik PW = ketebalan dinding posterior ventrikel kiri saat akhir diastolik; RWTd = ketebalan dinding relatif; LVMI = indeks massa ventrikel kiri

4 menit ($4,96 \pm 0,28$ vs. $4,83 \pm 0,30$; $P = 0,008$). Kelompok $WSE < 4$ menit memiliki LVMI yang lebih besar daripada kelompok $WSE \geq 4$ menit ($P=0,36$).

Diskusi

Penelitian ini menunjukkan bahwa morfologi ventrikel kiri orang terlatih lebih besar dibandingkan dengan kelompok tidak terlatih. Hal ini berkaitan dengan latihan yang rutin dan terus menerus selama 3 tahun. WSE kelompok terlatih lebih singkat dibandingkan kelompok tidak terlatih, artinya bahwa kelompok

terlatih lebih rentan terpapar hipoksia; bagaimana hal ini bisa terjadi?

Penelitian yang dilakukan Nobuهارu dkk⁶ menyatakan orang terlatih mempunyai VO₂ max yang lebih baik. Orang – orang yang terlatih *endurance* mempunyai jumlah reseptor beta lebih sedikit.^{7,8} Jose dkk melaporkan bahwa pelari jarak jauh dan perenang mempunyai sedikit reseptor beta adrenergik selama periode *endurance training* dibandingkan orang biasa.⁹ Pada saat terjadi hipoksia akut, dibutuhkan suatu respons simpatis yang adekuat; namun pada kondisi orang terlatih terjadi penumpukan respons simpatis yang disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor beta atau terjadinya *down regulasi* reseptor beta. Penelitian yang dilakukan Giannatassio dkk terhadap atlet dengan hipertrofi ventrikel kiri menemukan penurunan tonus simpatis pada atlet tersebut.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Emma Hart dkk menjelaskan saat 30 menit pertama pemacu simpatis oleh karena latihan, norepinefrin meningkat secara tajam dibandingkan dengan epinefrin, jadi pada keadaan hipoksia akut di RUBR tidak lebih dari 5 menit ini, yang berperan adalah norepinefrin.¹¹ Giannatassio dkk menemukan bahwa orang terlatih mengalami kegagalan dalam melepas norepinefrin saat dibutuhkan pemacu simpatis dibandingkan dengan orang sehat tidak terlatih, sehingga pada penelitiannya efek laju jantung, tekanan arterial rerata (MAP) pada orang terlatih lebih rendah.¹⁰

Left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) merupakan morfologi ventrikel kiri yang dominan terjadi perubahan yang berkaitan dengan proses latihan *endurance*. Maron dan Pelliccia menggambarkan pengaruh berbagai jenis latihan terhadap perubahan morfologi ventrikel kiri.¹² Jenis latihan *endurance* lebih dominan terjadi perubahan pada diameter ventrikel kiri, sedangkan latihan *strength* lebih dominan terjadi perubahan pada ketebalan dinding ventrikel kiri. Belum ada penelitian yang menghubungkan antara LVEDD dengan jumlah reseptor beta adrenergik, penelitian yang sudah dilakukan adalah menghubungkan VO₂ max dengan jumlah reseptor beta, yang dilakukan oleh Nobuهارu dkk.⁶

Terdapat beberapa keterbatasan yang harus diperhatikan dalam menginterpretasi temuan penelitian dalam klinis. Pertama, penelitian ini tidak membandingkan keadaan awal subyek terlatih sebelum pendidikan dan sesudah pendidikan, sehingga tidak dapat menggambarkan suatu perubahan akibat pola latihan tertentu. Kedua, untuk menilai kebugaran

jasmani kita tidak dapat memeriksa VO₂ max secara langsung. Ketiga, jumlah kontrol yang sedikit. Mengingat risiko prosedur di RUBR yang cukup tinggi, tidak mudah mendapatkan orang tidak terlatih untuk menjadi responden.

Kesimpulan

Dapat disimpulkan bahwa subyek terlatih memiliki waktu sadar efektif yang lebih singkat dibandingkan dengan subyek tak terlatih. Dari seluruh parameter ekokardiografi yang diperiksa pada penelitian ini, *Left Ventricular End Diastolic Diameter* (LVEDD) merupakan variabel yang mempunyai hubungan bermakna dengan waktu sadar efektif (WSE).

Daftar Pustaka

1. Helios Airways Flight 522. en Wikipedia.org/wiki/Helios_Airways_Flight_522
2. Pluim BM, Zwinderman AH, Van der Laarse A, Van der Wall EE. The Athlete's Heart . Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function. *Circulation* 1999;100: 336-344.
3. Oemar H. Jantung Hipertensi ; In : *Textbook of Echocardiography*. Interpretasi dan Diagnosis klinik edisi 1. Jakarta. PT Intermedia 2005;179-192.
4. Akova B, Yesilbursa D, Seker U, Serdar A, Gur H. Myocardial performance and aortic elastic properties in elite basket ball and soccer players : Relationship with aerobic and anaerobic capacity. *Journal of Sport Science and Medicine* (2005); 4: 185-194.
5. Whitton RC. Effect of Decreased Partial Pressure of Oxygen on Respiratory Physiology; In : *Flight Surgeon's Guide*. USAF School Of Aerospace Medicine Brooks AFB, Texas. 1992 : 2-1 – 2-52.
6. Fujii N, Homma S, Yamazaki F, Sone R, Shibata T et al. β -Adrenergic receptor number in human lymphocytes is inversely correlated with aerobic capacity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;274: 1106-1112.
7. Butler J, M O'Brien, K.O'Malley, JG Kelly. Relationship of β -Adrenoceptor density to fitness in athletes. *Nature* 1982;298:60-62.
8. Ohman EM, Butler JG, Kelly JH, K.O'Malley. Beta – adrenoceptor adaptation to endurance training. *J cardiovasc. Pharmacol.* 1987;10:728-731.
9. Jost J, M. Weiss, H. Weicker. Sympathoadrenergic regulation and the adrenoceptor system. *J. Appl. Physiol* 1990; 68:897-904.
10. Jost J, M. Weiss, H. Weicker. Sympathoadrenergic regulation and

- the adrenoceptor system. *J. Appl. Physiol* 1990;68:897-904.
11. Hart E, Dawson E, Rasmussen P, George K, Secher NH, Whyte G, Shave R. β -Adrenergic receptor desensitization in man : Insight into post-exercise attenuation of cardiac function. *J Physiol* 577.2 (2006) pp 717-725.
 12. Maron BJ, Pelliccia A. The Heart of Trained Athletes. Cardiac Remodeling and the Risk of Sports, Including Sudden Death. *Circulation* 2006;114:1633-1644.