

Aterosklerosens distribusjon:

Hvorfor angripes blodkarene i underekstremitetene mer enn i overekstremitetene?

Andrei Cristea & Erlend Losnegard

Medisin
20 Studiepoeng

Universitetet i Oslo
Medisinske fakultet



Aim: Atherosclerosis is a common cause of cardiovascular diseases and is responsible for a great amount of the total morbidity and mortality worldwide. The etiology of atherosclerosis is complicated and consists most likely of an interaction between systematic risk factors, hemodynamic factors and the anatomy and physiology of the blood vessel wall. Today, much of the treatment for atherosclerosis is aimed towards systemic risk factors. It is known that atherosclerosis is unequally distributed along the circulatory system. Of interest, is the relatively spared vessels of the upper extremity compared to the lower extremity, regarding this unequal distribution. Taking this view into account, there might be other factors that treatment can be pointed towards. We therefore want to investigate potential factors that can explain the different distribution of atherosclerosis between the human arms and legs.

Design: Non-systematic literature study

Material: We have analyzed six articles that compare associated factors with development of atherosclerosis in arms versus legs.

Method: Non-systematic searches in medical databases with use of relevant keywords and additional searches after studies cited by relevant articles.

Results: The investigated studies show a tendency for the vessels of the arms to have a higher hemodynamic shear rate, compared to the legs. Some of the studies also show a tendency toward a higher oscillatory blood flow in the legs when compared to the arms.

Conclusion: Lower shear rates and higher oscillatory blood flow have been linked to the initiation of atherosclerosis through adverse effects on endothelial function. The results may therefore give an indication of why atherosclerosis is more common in the legs than in the arms. More research is needed to further investigate this field of unequal distribution of atherosclerosis.

Forord:

Vi vil takke vår veileder, professor Jonny Hisdal, for hjelpen med denne prosjektoppgaven. Med mange gode innspill og positive tilbakemeldinger har denne oppgaven vært ekstra spennende og givende å skrive. Takk også til det medisinske biblioteket ved Rikshospitalet, som ved flere anledninger har gitt oss kyndig hjelp med litteratursøk og kildehenvisninger.

Innholdsfortegnelse:

Innledning:	6
Teori.....	7
Karanatomi og karfysiologi.....	7
Karenes oppbygning og funksjon:	7
Kartreet i over- og underekstremitetene:	10
Patologi og patofysiologi i arterier:	13
Sykdommer i arteriene:.....	13
Aterosklerose:	13
Perifer arteriell sykdom:	17
Systemiske risikofaktorer for aterosklerose:	18
Ikke-modifiserbare systemiske risikofaktorer:.....	18
Modifiserbare systemiske risikofaktorer:.....	19
Hemodynamiske krefter; en lokal risikofaktor for aterosklerose	21
Hemodynamikk og samspillet mellom hemodynamiske faktorer og blodkarveggen:.....	21
Skjærekrefter kan deles i undergrupper som relateres til ulike geometriske områder av kartreet:	22
Laminære- og høye skjærekrefter påvirker endotelcellene til å ivareta sin friske basale tilstand:.....	24
Lave og oscillatoriske skjærekrefter kan bidra til endotelial dysfunksjon og aterogenetisk miljø:	25
Sirkumferensielt stress og blodtrykk:	26
Det sympatiske nervesystemet påvirker også vasoaktiviteten og blodtrykket, og spiller en rolle i endotelets funksjon:.....	28
Metoder for påvisning av aterosklerose, endotelial dysfunksjon og skjærekrefter:	28
Kliniske metoder for å påvise perifer arteriell sykdom og aterosklerose:	29
Radiologiske metoder for å påvise lokalisering og grad av aterosklerose:.....	29
Morfologiske/histologiske metoder for å påvise aterosklerose:	29
Metoder for å måle skjærekrefter/skjærerate in vivo:.....	30
Metoder for å måle endotelial funksjon/dysfunksjon og funksjonen til glatte muskelceller:	30
Hvorfor er det ulik distribusjon av aterosklerose?.....	33

Metode:.....	34
<i>Metodekritikk</i>	35
Resultater:.....	36
Inkluderte studier:	36
Diskusjon:.....	43
Skjærekrefter og skjærate:	43
Endotelfunksjon og FMD:	49
Generelle betraktninger rundt studienes generaliserbarhet:	54
Veien fra studier til aterosklerose i armer og ben - hvilke slutninger kan vi trekke?:	56
Konklusjon:	60
Litteraturliste:	61
Vedlegg 1:.....	68
Vedlegg 2:.....	71
Vedlegg 3:.....	73

Innledning:

Hjerte- og karsykdommer er den ledende årsaken til dødsfall verden over. Verdens helseorganisasjon har estimert at denne sykdomsgruppen står for ca. en tredjedel av den globale mortaliteten (1). Av de ulike årsakene til hjerte- og karsykdommer er aterosklerose den aller vanligste. Aterosklerose er en kronisk, inflammatorisk sykdom som over tid gjør blodkarveggen tykkere og blodkarlumen snevrere. Dersom den aterosklerotiske prosessen fører til at blodkarene ikke kan forsyne sine respektive organer og vev med nok blod, kan dette gi iskemiske konsekvenser (2).

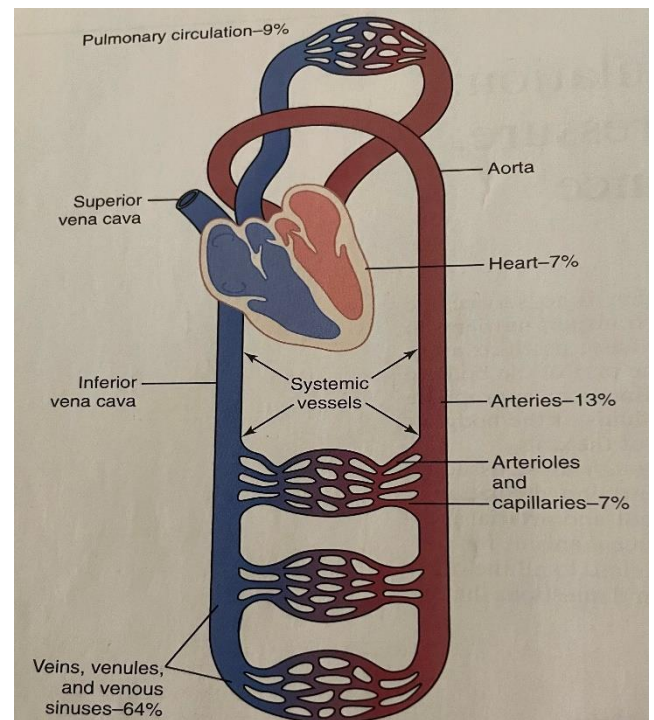
Et av de store spørsmålene vi har undret oss over er hvorfor aterosklerotiske plakk har en forkjærlighet for å dannes i enkelte deler av karsystemet fremfor andre, og i denne oppgaven er det nettopp dette som blir tematisert med fokus på ekstremitetene. For å komme nærmere inn på dette temaet blir det presentert grunnleggende teori om det vaskulære systemet, aterosklerosens patofysiologi med lokale- og systemiske risikofaktorer, samt hvordan distribusjonen av aterosklerose er i vårt kilometerlange karsystem.

Teori

Karanatomi og karfysiologi

Karenes oppbygning og funksjon:

Blodkarssystemet vårt er et lukket rørsystem hvor hjertet pumper blod ut i arterier. Arteriene fører videre blodet ut til organer og vev der vi finner det mikrovaskulære systemet. Dette systemet begynner med arteriolene som leder blodet til et kapillærnettverk hvor utveksling av stoffer mellom blod og vev skjer. Deretter samles blodet i venoler som utgjør den siste delen av det mikrovaskulære systemet. Venolene samler så blodet i større vener som til slutt fører blodet tilbake til hjertet (3).



Illustrasjon av sirkulasjonssystemet hentet fra Guyton & Hall (2006), (4)

I tillegg til hjertets pumpekraft, drives

blodstrømmen videre i karsystemet ved hjelp av trykkforskjeller. På den andre siden vil blodet også påvirkes av vaskulær motstand i form av friksjon mot blodåreveggen. Denne motstanden er i særlig grad avhengig av blodårens diameter, men også blodkarets lengde og blodets viskositet. Redusert diameter og økt viskositet er begge modifiserbare faktorer som øker motstanden. Basert på dette kan blodstrømmen defineres etter Ohms lov;

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

der F er blodstrøm, ΔP er forskjellen i trykk mellom hver ende av karet og R er den vaskulære motstanden (4,5).

Siden sirkulasjonssystemet er et lukket rørsystem, må like mye blod passere ett hvert punkt av systemet per tidsenhet. Kartreet vil fra hjertet og perifert, dele seg i stadig flere mindre forgreninger. Selv om forgreningene har mindre diameter enn moderkaret vil det samlede tverrsnittsarealet øke med økende antall forgreninger. Dette fører til tilsvarende lavere

blodstrøms hastighet jo lengre perifert man kommer. Når blodet føres tilbake til hjertet blir tverrsnittsarealet mindre og strømningshastigheten øker (5).

Blodkarene består av bestemte lag:

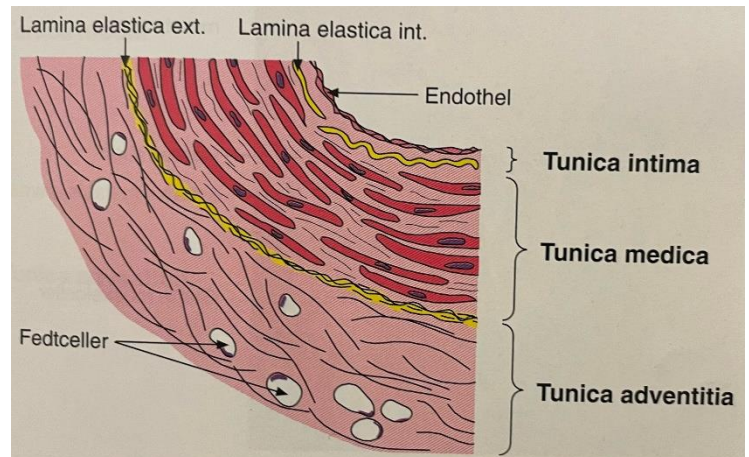
Histologisk består blodkarene på arterie- og venesiden av tre deler fra innerst til ytterst: tunica intima, tunica media og tunica adventitia. Den relative størrelsen til de ulike lagene varierer med lokalisering og funksjon (2).

Tunica intima består av endotelceller:

Det innerste laget av alle typer blodkar er satt sammen av sammenhengende epitel

kalt endotel. Endotelcellene hviler på en basalmembran som skiller tunica intima fra tunica media. I kapillærene er dette det eneste laget. Endotelcellene vil under normale omstendigheter innta en polygonal flat form og er forbundet med hverandre ved tette cellekontakter via celleskjelettet. Dette gir endotelcellene en strukturert organisering som fungerer som en effektiv barriere mellom blodet og resten av karveggen samt blodet og det intercellulære rommet. I tillegg har endotelcellene basale utposninger som forløper ned gjennom basalmembranen og er koblet til de glatte muskelcellene i tunica media (3).

I tillegg til å være en velorganisert permeabilitetsbarriere har endotelcellene viktige funksjoner i forhold til blodtrykk og blodgjennomstrømning, koagulasjon, samt adhesjon og vandring av lymfeceller gjennom karveggen. Endotelcellene skiller ut blant annet nitrogenoksid (NO) og prostasykliner som får de glatte muskelcellene til å slappe av med påfølgende vasodilatasjon. I tillegg utskilles endothelin-1 som gir vasokonstriksjon. Hvilke substanser, og mengden som utskilles, reguleres blant annet av mekanosensorer i karveggen. Disse sensorene påvirkes av hemodynamiske krefter, lokale metabolitter og det autonome nervesystemet. Endotelcellene syntetiserer også ulike celleadhesjonsmolekyler som ved behov og under patologiske forhold



Illustrasjon av blodkarens histologiske oppbygning. Hentet fra Geneser (2007) (3).

oppreguleres (3). Mekanosensorer, vasodilatasjon og adhesjonsmolekyler blir utdypet i mer detalj i senere kapitler.

Tunica media består av glatte muskelceller og ekstracellulær matriks:

Tunica media består av glatte muskelceller (GMC) og ekstracellulær matriks (ECM). GMC har som funksjon å regulere blodkarenes diameter og produserer ECM. ECM består av et varierende antall elastiske- og kollagene fibre, innleiret i en grunnsubstans av proteoglykaner. De elastiske fibre er ordnet i sirkulære membraner hvorav lamina elastica interna danner grensen til tunica intima og lamina elastica externa er grenselinjen til tunica adventitia. Fordelingen av GMC og ECM varierer mellom ulike typer blodkar som gjenspeiler de ulike blodkarenes funksjon (3).

Tunica adventitia:

Tunica adventitia er et bindevevslag som går over i det omkringliggende bindevevet. Tunica adventitia og den ytre delen av tunica media inneholder blodkar og nerver som ernærer og innerverer denne delen av karveggen. Tunica intima og de lumenale delene -media ernæres forøvrig av diffusjon fra lumen (3).

Arterier kan inndeles i undergrupper:

Basert på struktur og størrelse deles arterier inn i tre typer: elastiske arterier, muskulære arterier og arterioler (3).

De elastiske arteriene har en diameter over 10 millimeter og er de største arteriene. I denne gruppen finner vi blant annet aorta, aa. pulmonales, a. carotis communis, a. subclavia og aa. iliacae (3). Den relativt store mengden elastiske fibre gjør at karene lettere utvider seg når de utsettes for pulserende trykk fra blodet. De elastiske fibre blir passivt strukket ut og lagrer energi fra hjertets systole. Når hjertet er i diastolisk fase vil denne energien frigjøres ved at de elastiske fibre trekker seg sammen og lumen innsnevres. Dette hjelper til med å føre en jevn blodstrøm videre nedover kartreet og demper trykksvingninger (2,3).

Muskulære arterier har en diameter på 10-0,1 millimeter. Her finner vi blant annet arteriene i ekstremitetene. I forhold til elastiske arterier er veggen relativt tykk i forhold til lumendiameteren. Dette skyldes en større andel av GMC (3). Muskulære arterier bidrar ved regulering av kardiameteren til distribusjon av blod til de ulike vevene (2). Utover GMC inneholder muskulære arterier også kollagene- og elastiske fibre, men i mindre grad sammenlignet med de elastiske arteriene. For eksempel vil ofte lamina elastica eksterna være mindre utviklet i muskulære arterier og i små arterier kan den mangle helt (3).

Arteriolenes er små arterier med diameter mindre enn 0,1 millimeter (3). Tunica media består av glatte muskelceller og inneholder ingen elastiske fibre. Arteriolenes viktigste funksjon er å regulere blodtilførselen til kapillærnettverkene og spiller derfor en viktig rolle i reguleringen av den perifere motstanden (2).

Kapillærer og vener:

Kapillærer er de minste blodkarene med en diameter på 7-10 mikrometer. Kapillærene består av et lag endotelceller hvilende på en basalmembran, delvis omringet av GMC-lignende pericytter. Den tynne veggen, kombinert med at blodet har lav hastighet gjennom kapillærene, fasiliterer effektiv diffusjon av metabolitter og næringsstoffer (2).

Fra de ulike vevene ledes blodet tilbake til hjertet via venoler og vener. Venene har tynnere vegg sammenlignet med tilsvarende arterier. Det er særlig tunica media som inneholder mindre GMC enn i arteriene. Dette gjenspeiler både det vesentlig lavere blodtrykket i venesystemet, samt at venene har en viktig funksjon i å være et blodreservoir (3,6).

Kartreet i over- og underekstremitetene:

Overekstremitetene:

Arteriene som forsyner overekstremitetene, utgår fra aortabuen. På høyre side vil arterien til armen gå sammen med halsarterien i en felles stamme, truncus brachiocephalicus. Videre deles truncus brachiocephalicus til a. communis dextra (forsyner hodet og hjernen), og a. subclavia

dextra som etter hvert forsyner overekstremiteten. På venstre side av kroppen, går a. subclavia sinistra direkte av fra aortabuen (6).

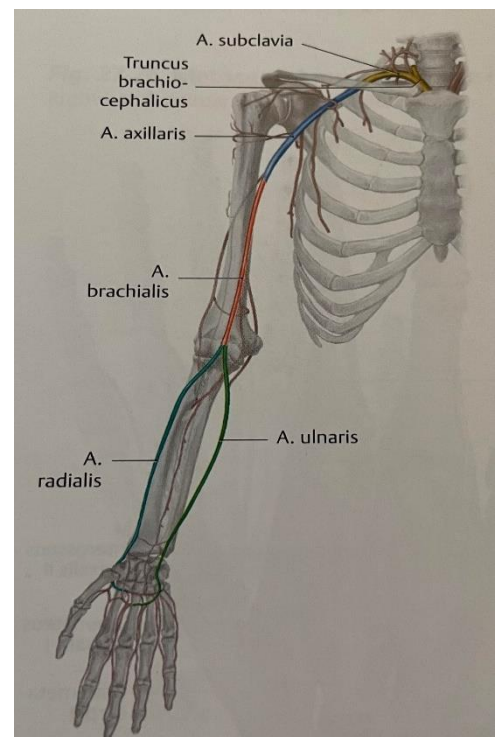
A. subclavia går nedover i aksillen og avgir blant annet vertebralis, thoracica interna og truncus thyreocervicalis. Arteriens diameter varierer fra 9 til 11 mm. I aksillen skifter arterien navn til a. axillaris med en diameter omkring 8 til 9 mm. Fra nedre kant av musculus pectoralis major fortsetter arterien nedover langs medialsiden av humerus som a. brachialis. Diameteren på denne arterien varierer fra 5 til 7 mm (6).

Foran collum radii deler a. brachialis seg i to grener; a. radialis og a. ulnaris. A. radialis er den tynneste av grenene, og er en direkte fortsettelse av a. brachialis. Arterien løper radially nedover på volarsiden av underarmen. Mellom 1. og 2. metacarpalbein kommer arterien inn i hulhånden og går over i arcus palmaris profundus, som er den dype arteriebuen i hånden (6).

A. ulnaris er omkring 5 millimeter i diameter og går ulnart på volarsiden av underarmen. A. ulnaris deler seg i to endegrener, der hovedgrenen danner arcus palmaris superficialis. Den minste av endegrenene, ramus palmaris profundus, anastomoserer med arcus palmaris profundus (6).

Underekstremitetene:

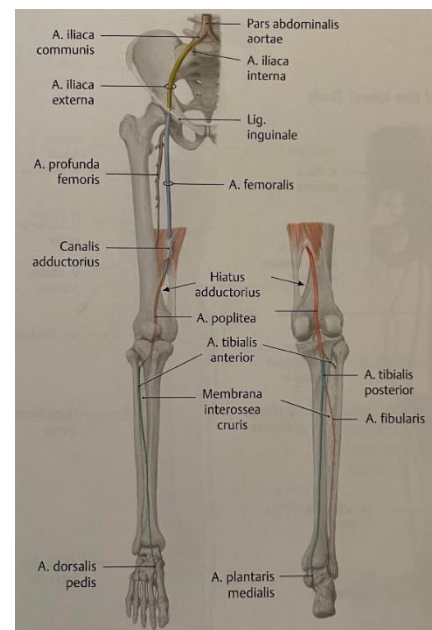
Arteriene til underekstremitetene utgår fra aorta abdominalis som a. iliaca communis sinistra og -dextra. Ved iliosakralleddene deler a. iliaca communis seg i a. iliaca interna og -eksterna. A. iliaca interna med sine videre forgreninger forsyner strukturer i bekkenhulen, setemuskler, ytre kjønnsorganer, bekkenveggen og bekkenbunnen (6).



Arterietreet i overekstremiteten. Hentet fra Schuenke et al. (2021), (7)

A. iliaca externa er tykkere enn a. iliaca interna med en diameter på 10-11 millimeter og skifter navn til a. femoralis ved lyskebandet. A. femoralis går nedover på forsiden av låret, men går over på dorsalsiden gjennom adduktorkanalen mellom midtre og nedre tredjedel av låret (6). Diameteren blir gradvis mindre i kaudal retning fra 10 til 7 millimeter (8). A. femoralis avgir a. femoris profunda som ender i muskler og hud på dorsalsiden av låret (6).

A. femoralis fortsetter som a. poplitea omtrent ved knehasen. Rett under knehasen deler a. poplitea seg til a. tibialis anterior og - posterior som løper henholdsvis ventralt og dorsalt for leggen (6). A. tibialis anterior løper foran ankelleddet og fortsetter som a. dorsalis pedis på fottryggen. A. tibialis posterior danner fortsettelsen av a. poplitea og ender i a. plantaris lateralis og a. plantaris medialis i fotsålen. Arterien avgir på sin vei a. fibularis like distalt for knehasen (6). Diameteren på a. poplitea er 6-7 millimeter, mens a. tibialis posterior og -anterior, samt a. fibularis er om lag 4 millimeter tykke (8).



Arterietreet i underekstremiteten.
Hentet fra Schuenke et al. (2021),
(7)

Kollateralforsyning i over- og underekstremitetene:

Kollateraler er anastomoser mellom forskjellige arterier.

På denne måten har kroppen en mulighet til å opprettholde blodforsyningen til et organ eller vev ved karokklusjon.

I skulderregionen finner vi et rikt nettverk av arterier som kan fungere som kollateraler. Sammenkoblinger mellom sidegrener fra a. vertebralis, truncus thyrocervicalis og a. axillaris, kan sørge for tilstrekkelig sirkulasjon i armen ved okklusjon av a. subclavia. I likhet med skulderregionen, har også albuen et rikt kollateralnettverk. Nettverket dannes av ulike sidegrener fra både a. ulnaris og a. radialis. (9).

I hofteregionen finnes et kollateralt arterienettverk dannet av a. glutea inferior og grener fra a. femoris profunda. Disse anastomosene tillater blodstrøm ned til a. poplitea dersom en okklusjon

skulle finne sted mellom a. iliaca externa og a. femoralis (10). Rundt knehasen avgir a. poplitea fem grener som anastomoserer med hverandre. Dette arterienettverket vil i tillegg danne forbindelser med grener fra a. tibialis anterior og vil i noen tilfeller være tilstrekkelig til å forsyne foten med blod dersom a. poplitea skulle okkluderes (11).

Patologi og patofysiologi i arterier:

Sykdommer i arteriene:

Det finnes flere typer sykdommer og patologi som kan ramme arteriene. Disseksjoner, aneurismer, vaskulitter, og arteriosklerose er ulike eksempler. Disseksjon og aneurisme skyldes karveggsdefekter som gir henholdsvis sprekkdannelse og blodansamling i karveggen, og lokale utposninger på arteriene. Vaskulitter er en gruppe sykdommer som gir inflammasjon i blodkarveggen, enten lokalt eller systemisk (2).

Arteriosklerose er en fellesbetegnelse på tilstander som gir fortykning av arterieveggen og påfølgende tap av elastisitet. Arteriosklerose kan deles i fire undergrupper basert på kliniske og patologiske trekk;

- Arteriolsklerose er affeksjon av små arterier og arterioler. Ofte et resultat av langvarig hypertensjon som gir nedstrøms iskemi grunnet reduksjon av lumendiameteren (2).
- Mönckenberg media sklerose er kalknedslag i muskulære arterier, ofte i lamina elastica interna. Ofte et bifunn hos individer over 50 år og har liten klinisk signifikans (2).
- Fibromuskulær intima hyperplasi rammer også muskulære arterier. Lesjonene er drevet av inflammasjon eller mekanisk skade og gir redusert lumendiameter. Lesjonene består av prolifererende glatte muskelceller med overflødig ekstracellulær matriks (2).
- Aterosklerose (2).

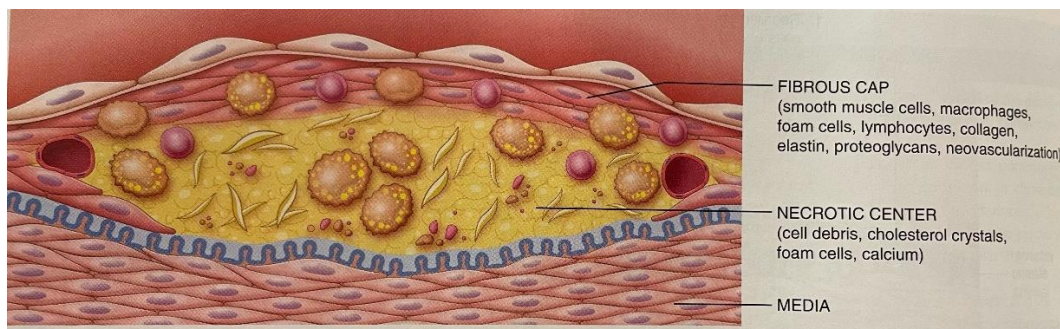
Aterosklerose:

Aterosklerose er en kronisk, inflammatorisk sykdomsprosess i mellomstore- og store arterier. Grovt estimert står aterosklerose for halvparten av alle dødsårsaker i den vestlige verden. Mange av disse dødsfallene skyldes iskemisk hjertesykdom og hjerneslag. Prevalensen av aterosklerose er økende (2).

Overordnet består aterosklerotiske plakk av lipider og kolesterol, dekket av en mer eller mindre stabil fibrøs kappe. Plakkene kan over tid vokse i størrelse og bli så store at de gir karokklusjon. En fryktet komplikasjon er ruptur av plakkene som kan føre til lokal trombose og/eller embolier og gi akutt okklusjon av arterien. En annen komplikasjon til aterosklerose er dannelsen av aneurismer (2).

Ifølge Kumar et al. (2018) består dannelsen av aterosklerose av flere trinn (2):

1. Endotelskade eller annen skadelig påvirkning av endotelet med påfølgende endotelial dysfunksjon. Karet blir mer permeabelt, og endotelet oppregulerer adhesjonsmolekyler for leukocytter.
2. Lipoproteiner, hovedsakelig LDL og kolesterolestere, akkumulerer i karveggen. Lipidene blir blant annet oksidert og denne prosessen bidrar til ytterligere oppregulering av adhesjonsmolekyler. Monocytter fra plasma binder seg til endotelet og migrerer inn i karveggen som reaksjon på endotelskade/dysfunksjon og lipidakkumuleringen.
3. Monocyttene differensierer til makrofager som fagocytterer lipider og blir omdannet til skumceller.
4. Lipidakkumulering i skumcellene induserer betennelsesresponsen videre med utslipp av cytokiner som tiltrekker og aktiverer T-lymfocytter.
5. Som svar på betennelsesmediatorer fra den inflammatoriske prosessen vil GMC migrere fra tunica media til tunica intima.
6. GMC prolifererer og produserer ECM. Dermed dannes en fibrøs kapsel av varierende tykkelse, som dekker den aterosklerotiske kjernen bestående av lipider, skumceller og nedbrytningsprodukter fra betennelsesprosessen.



Illustrasjon av en aterosklerotisk lesjon. Hentet fra Kumar et al. (2018) (2).

Endotelial skade og -dysfunksjon (punkt 1):

For å forstå utviklingen av aterosklerose og hvordan ulike faktorer kan igangsette den aterosklerotiske prosessen vil vi presentere de fysiologiske endringene ved endotelial dysfunksjon. Kompleksiteten rundt dette temaet gjør at vi i denne oppgaven ikke kan ta for oss alle detaljene, men de viktigste tingene sett i lys av oppgavens tema, vil bli drøftet.

Forståelsen av endotelets dynamiske funksjon kan forenkles ved å se på endotelets tilstand i to faser: en basal- og en aktivert fase. I en basal tilstand vil endotelet opprettholde en ikke-trombotisk-, antiinflammatorisk overflate og sørge for adekvat muskeltonus via kommunikasjon med GMC. Den basale tilstanden forutsetter blant annet en frisk karvegg, laminær blodstrøm og normalt blodtrykk (2).

Dersom endotelet utsettes for mulige skadelige faktorer, som for eksempel endret blodstrøm og økt blodtrykk, metabolske faktorer som hyperglykemi eller hyperlipidemi, bakterielle metabolitter eller mekaniske skader, kan endotelet gå over i en aktivert fase. Aktiverte endotelceller vil forsøke å adaptere til det endrete miljøet ved remodellering og andre fysiologiske mekanismer. På kort sikt er dette fordelaktig for karveggen, men dersom de skadelige faktorene virker lenge nok, vil tilpasningene gjøre endotelet dysfunksjonelt (2).

De viktigste fysiologiske forandringene endotelet gjennomgår ved påvirkning av skadelige faktorer er økt karpermeabilitet, redusert evne til produksjon av vasodilaterende substanser,

samt oppregulering av adhesjonsmolekyler for leukocytter. Økt karpermeabilitet skyldes i stor grad endringer i celleskjelettet som påvirker formen på endotelcellene. Dette øker avstanden mellom cellene. Med tanke på vasodilaterende molekyler, nedregulerer endotelet produksjonen av nitrogenoksid (NO) og/eller øker produksjonen av endothelin-1 som er et vasokonstriktorisk peptid. Adhesjonsmolekylene gjør det lettere for leukocytter å binde seg til karveggen og er viktig for den inflammatoriske responsen i aterogenesen. Samlet sett vil forandringene gjøre endotelet dysfunksjonelt og mer mottakelig for de neste trinnene i aterogenesen (2).

Akkumulering av lipider og kolesterol og kroppens respons på akkumuleringen (punkt 2-4):

Lipoproteiner er transportproteiner som frakter lipider i blodet. I aterosklerotiske plakk er det særlig akkumulering av LDL, et lipoprotein med stor relativ andel kolesterol, og kolesterolestere som er de dominerende lipidformene. Både endotelial dysfunksjon og akkumuleringen av lipider øker antall adhesjonsmolekyler for leukocytter i endotelet. Opphopning av lipider i tunica intima fører til en oksidering av lipidene som videre rekrutterer monocytter og lymfocytter fra blodbanen ved utslipp av cytokiner og kjemokiner. Etter migreringen til karveggen differensierer monocyttene til makrofager. Makrofagene fagocytterer oksidert LDL og kolesterolestere via scavenger-reseptorer og skumceller dannes. Fagocyteringen øker betennelsesreaksjonen, og makrofagene produserer frie oksidative radikaler. Som en konsekvens av denne kroniske betennelsesprosessen, vil aktiverte lymfocytter skille ut betennelsesmediatorer og vekstfaktorer som fører til migrering og proliferasjon av GMC (2, 12).

Proliferasjon av glatte muskelceller og dannelse av ekstracellulær matriks (punkt 5-6):

Den kroniske betennelsestilstanden i karveggen fører til en stereotypisk respons i forsøk på å reparere skaden. Dette starter med migrering av GMC til tunica intima. Etter migreringen vil GMC proliferere og produsere ECM. Det dannes dermed et neointima, bestående av GMC og ECM, dekket av et intakt endotellag. Denne prosessen gjør at tunica intima fortykkes. Neointimale GMC skiller seg fra seg vanlige GMC i tunica media ved at de ikke er kontraktile, har muligheten til å proliferere og har et betydelig større potensial for syntese av ECM (2).

Det neointimale vevet danner en kapsel rundt den aterosklerotiske kjernen av lipider og betennelsesceller. Tykkelsen av kapselen avhenger hovedsakelig av kollagenmengden og er klinisk viktig. Vi deler tradisjonelt plakkene inn i stabile og ustabile plakk. Stabile plakk har en tykk kapsel av kollagen og GMC. Ved ustabile plakk har betennelsesreaksjonen ført til apoptose av intimale GMC og ødeleggelse av ECM, som gir en tynnere og mer ustabil kapsel. Viktige kliniske konsekvenser av ustabile plakk er økt fare for rupturdannelse og ulcerasjoner, ateroembolismer og aneurismer. Ulcerasjon øker faren for trombedannelse som kan okkludere blodkaret. Ved ruptur kan embolier dannes og okkludere blodkaret distalt (2).

De ulike kargebetene har ulik byrde av aterosklerose:

Aterosklerotiske plakk forekommer flekkvis på kargebetet og lokalisasjonen av aterosklerose er ofte karakteristisk. Anatomiske lokalisasjoner som rammes hyppig er aorta abdominalis, koronararterier, a. carotis interna og arteriene i underekstremitetene. Arteriene i armene er ofte spart for aterosklerose (2).

Perifer arteriell sykdom:

I tillegg til at flere ulike sykdommer kan ramme arterier har det vært tradisjon for å skille mellom hvilke områder av kartreet som affiseres. Blant de store kategoriene finner vi koronar-, cerebrovaskulær-, og perifer arteriell sykdom. (13). Perifer arteriell sykdom (PAS) rammer arteriene i ekstremitetene (14).

Perifer arteriell sykdom i underekstremitetene:

Dette er en samlebetegnelse på sykdommer og prosesser som fører til redusert lumendiameter i arteriene fra det aortoiliacale segmentet til arteriene i foten. PAS i underekstremitetene er en relativt vanlig tilstand og den desidert vanligste årsaken er aterosklerose. Aterosklerotiske lesjoner sees spesielt fra aa. iliaca til a. femoralis (14). Pasienter med diabetes har oftere aterosklerose i leggarteriene (15,16).

Perifer arteriell sykdom i overekstremitetene:

Denne undergruppen involverer sykdommer i arteriene fra truncus brachiocephalicus/arteria subclavia til arteriene i hånden (14). Aterosklerotiske lesjoner i overekstremitetene rammer oftest truncus brachiocephalicus og arteria subclavia (14,17). Generelt er aterosklerotiske manifestasjoner i overekstremitetene, spesielt i distale deler av karene, relativt sjeldent sammenlignet med underekstremitetene (14). I en retrospektiv studie av Hughes et al. (2007) så man på antall bypassopererte grunnet iskemisk brachialisokklusjon. På det respektive sykehuset hvor vaskulære operasjoner ble gjort rutinemessig, var det i løpet av 13 år kun 20 pasienter som trengte denne operasjonen. Av disse var det kun i syv tilfeller hvor årsaken var aterosklerose. De resterende tilfellene var posttraumatisk (18).

Systemiske risikofaktorer for aterosklerose:

Systemiske risikofaktorer for aterosklerose kan deles i to hovedkategorier: ikke-modifiserbare og modifiserbare risikofaktorer (2). Her tar vi for oss de viktigste og mest dokumenterte.

Ikke-modifiserbare systemiske risikofaktorer:

Genetikk:

Genetiske faktorer er den viktigste uavhengige risikofaktoren. Monogen arv i form av familiær hyperkolesterolemi gir tidlig dannelse av aterosklerose og høy risiko for tidlig morbiditet og mortalitet. Vanligere er likevel polygen arv. Denne genetiske komponenten kan blant annet ha betydning for nedarving av hypertensjon og diabetes, som er egne systemiske risikofaktorer, samt direkte påvirkning på aterogenesen i seg selv (2)

Alder:

Aterosklerose som sykdomsprosess foregår over flere år og kliniske tegn ses som regel ikke før middelalder eller senere. Økende alder er derfor en risikofaktor for aterosklerose (2). For eksempel ser man at økende alder gir stivere og mer fortykkede karvegger hvor andelen elastin reduseres og andelen kollagen øker. Disse endringene gir redusert evne til regulering av lumendiameter. Dette gjør karveggen mindre tilpasningsdyktig til omgivelsene og mer utsatt for patologiske forandringer (19).

Kjønn:

Premenopausale kvinner har en lavere forekomst av aterosklerose enn menn i samme alder forutsatt at andre risikofaktorer er like. Hjerterinfarkt eller andre kliniske manifestasjoner av aterosklerose er sjeldne hos kvinner før menopausen. Etter menopausen sees ikke store forskjeller mellom menn og kvinner gitt samme risikofaktor profil (2).

Modifiserbare systemiske risikofaktorer:

Hyperkolesterolemi/hyperlipedemi:

Aterosklerose består av en kjerne av akkumulerte lipider og kolesterol, og hyperkolesterolemi er en av de største risikofaktorene for aterosklerose (12). Hyperkolesterolemi kan i seg selv inducere aterosklerotiske plakk uten andre systemiske risikofaktorer til stede ved å fremme oksidativt stress og hemme NO-produksjon, med påfølgende endotelial dysfunksjon (2).

Den viktigste kolesterolkomponenten i aterogenesisen er LDL (Low density lipoprotein). LDL er et lipoprotein som transporterer kolesterol til perifert vev og har stor evne til å deponeres og akkumulere i karveggene. HDL (High density lipoprotein) er et annet type lipoprotein som transporterer kolesterol fra perifert vev til leveren. HDL kan i tillegg frakte kolesterol fra eksisterende aterosklerotiske plakk, og dermed bremse den aterosklerotiske prosessen. HDL er således en beskyttende faktor i aterogenesisen (2).

Hypertensjon:

Hypertensjon defineres som systolisk trykk over 140 mmHg og/eller diastolisk trykk over 90 mmHg. Blodtrykk over disse grensene er assosiert med økt risiko for aterosklerose. Ut fra disse kriteriene vil over 25% av den generelle populasjonen ha hypertensjon (2). Selv om hypertensjon regnes som en systemisk risikofaktor er det likevel relativt store lokale forskjeller i blodtrykket i de ulike delene av karteret (20). Disse forskjellene og blodtrykkets påvirkning på karveggen blir belyst i kapittelet om hemodynamikk.

Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus er et syndrom karakterisert ved enten mangel på insulinsekresjon (type 1) og/eller nedsatt sensibilitet for insulin (type 2). Både mangel på insulinsekresjon og nedsatt insulinsensitivitet gjør at cellene ikke får tatt opp og metabolisert nok glukose. Cellene kompenserer dette med å øke metabolismen av fett og proteiner (4). Diabetes assosieres derfor med økte nivåer av lipider og kolesterol i blodet og øker risikoen for aterosklerose markant. Dersom vi utelukker andre risikofaktorer er det vist en dobbelt så høy risiko for iskemisk hjertesykdom hos diabetikere enn normalbefolkning (2).

I tillegg til å være forbundet med økte nivåer av kolesterol har hyperglykemi også direkte påvirkning på karveggen. Kronisk hyperglykemi fører til glykering av aminosyrer og avleiring av AGEs (advanced glycation end products) i åreveggene. Sammen med økt kolesterol har avleiringene vist å øke oksidativt stress og redusere produksjonen av NO. Samlet gir dette et dysfunksjonelt endotel og stivere karvegg (19).

Røyking:

Røyk inneholder mange tusen forskjellige kjemiske stoffer, hvorav nikotin er den best kjente og kanskje viktigste. Sigarettøyk har vist å redusere NO-produksjonen i endotelet ved skadelige påvirkninger fra oksidativt stress (21).

Systemiske risikofaktorer med lokale forskjeller?

Systemiske risikofaktorer vil i prinsippet affisere de ulike delene av kartreet relativt likt. Likevel ser man at de påvirker aterogenesen noe ulikt i ulike kargebeter. Diabetes og hyperkolesterolemi påvirker de koronare arteriene, samt aorta abdominalis mest. I tillegg har som nevnt diabetes en predileksjon for distale arterier i underekstremitetene, mens røykere oftere har aterosklerose i proksimale benarterier. Hypertensjon har stor påvirkning på blodårene i hjernen (22).

Hemodynamiske krefter; en lokal risikofaktor for aterosklerose

Hemodynamikk og samspillet mellom hemodynamiske faktorer og blodkarveggen:

Blodet og blodårene påvirker hverandre i et komplisert samspill. Blodet påfører blodårene trykk- og strekkrefter og blodårene responderer på dette med strukturelle og funksjonelle tilpasninger som igjen påvirker blodet (19).

Tre relevante hemodynamiske krefter som påvirker blodåreveggen er:

1. *Skjærekrefter (på engelsk kalt shear stress)*: Den tangensielle kraften en væske (i denne sammenhengen blod) utøver parallelt på overflaten av blodåreveggen på grunn av blodets friksjon mot veggen. Skjærekreftene, τ , defineres av tre parametere: diameteren på blodåren, hastigheten av blodstrømmen og blodets viskositet etter følgende formel:

$$\tau = \frac{4\eta Q}{\pi r^3}.$$

hvor η er blodets viskositet, Q er blodstrøms hastigheten og r blodkarets radius (19).

I praksis betyr dette at dersom blodstrøms hastigheten eller viskositeten øker, vil også skjærekreftene øke. I en frisk og normal arterie vil også diameteren øke dersom skjærekreftene øker. På denne måten regulerer blodkarene sin lumenstørrelse slik at skjærekreftene holdes innenfor en viss størrelse (19).

Skjærekrefter blir målt i kraft per areal; $\frac{N}{m^2}$, Pascal (Pa) eller *dyne/cm²* ;

$$\text{hvor } 1 \frac{N}{m^2} = 1 \text{ Pa} = 10 \text{ dyne/cm}^2 \text{ (22).}$$

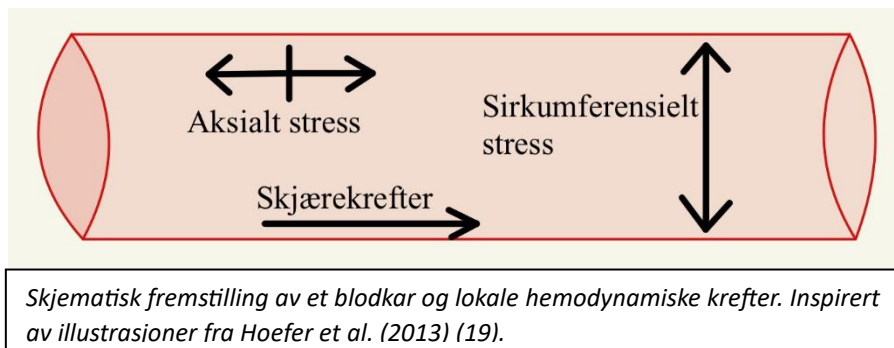
2. *Sirkumferensielt stress*: σ_θ , den perpendikulære kraften som blodet påfører blodåreveggen. Denne kraften defineres av følgende parametere: diameteren på blodkaret, blodtrykket og blodkarveggens tykkelse etter følgende formel:

$$\sigma_{\theta} = \frac{pr}{h}$$

her er p trykket mot blodkarveggen, r er blodkarets radius og h blodkarveggenes tykkelse.

I praksis betyr dette at når blodtrykket øker, vil det sirkumferensielle trykket øke. Dersom dette pågår over tid, vil blodåren øke sin veggtykkelse for å holde det sirkumferensielle stresset konstant (19).

3. *Aksialt stress*: Den longitudinale strekkraften som påføres en blodåre (19)



I det følgende blir skjærekrefter og sirkumferensielt stress beskrevet.

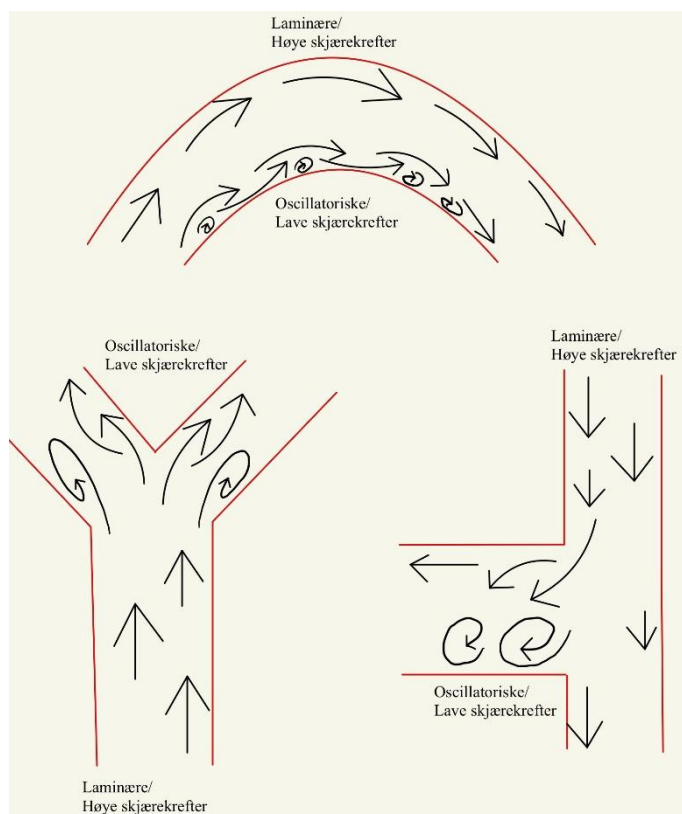
Skjærekrefter kan deles i undergrupper som relateres til ulike geometriske områder av kartreet:

Det er tradisjon å dele inn skjærekrefter etter størrelse, oftest i litteraturen målt i $dyne/cm^2$. Hovedsakelig skiller vi mellom oscillatoriske-, lave-, laminære-, og høye skjærekrefter (22).

For å forstå disse undergruppene må vi se på begrepet laminær blodstrøm. Laminær blodstrøm innebærer at konsentriske lag av blodet beveger seg i samme retning, parallelt med arterienes lengdeakse (23). I de delene av kartreet hvor blodet strømmer laminært vil laminære skjærekrefter dominere med verdier på ca $15-30 dyne/cm^2$ avhengig av systole/diastole. Disse områdene vil typisk være rette partier av arterier uten delinger hvor blodstrømhastigheten er relativt høy (22-24).

I andre deler av kartreet avviker blodstrømmen fra sin laminære form og det oppstår ikke-laminære og oscillatoriske blodstrømmer med lavere hastighet. I disse områdene vil endotelcellene utsettes for lave- eller oscillatoriske skjærekrefter. Lave skjærekrefter opptrer med verdier under $10\text{-}12 \text{ dyne/cm}^2$, og oppstår gjerne på innsiden av kurver, ved karavganger (der mindre arterier avgår fra større arterier) og på lateralsiden av kardelinger og bifurkaturer, samt foran eventuelle arteriestenoser. Oscillatoriske skjærekrefter gir verdier helt ned mot 0 dyne/cm^2 . Denne typen sees oftest nedenfor stenoser og på lateralsiden av kardelinger, samt i området rundt karavganger. Selv om det er en vesentlig forskjell, både fysiologisk og mekanisk, mellom lave- og oscillatoriske skjærekrefter, vil disse bli omtalt sammen i de videre avsnittene da de begge har vist seg å påvirke karveggene på relativt lik måte i motsetning til laminære- og høye skjærekrefter (25).

Høye skjærekrefter ligger på verdier over 30 dyne/cm^2 og finnes typisk ved toppunktet på stenoser hvor blodstrømhastigheten er høy. Høye skjærekrefter kan også dannes i enkelte deler av kartreet ved fysisk aktivitet (22-24).



Skjematisk fremstilling av skjærekrefter i ulike geometriske områder av kartreet. Inspirert av illustrasjoner fra Hofer et al. (2013) (19) og Yurdagul et al. (2016) (26).

Forskning har vist at ulike typer av skjærekrefter gir ulike typer responsmønstre og tilpasningsreaksjoner i karveggen. I denne sammenhengen har særlig studier av mekanosensorer i blodåreveggen gitt store fremskritt i forståelsen av sammenhengen mellom skjærekrefter, karveggen og aterosklerose (22,23,27).

Mekanosensorer finnes både i endotelcellene og GMC. Stimuleringen av mekanosensorene skjer ved deformering. Avhengig av stimulus, vil deretter sensorene påvirke ulike signalveier. Denne signaleringen kalles mekanotransduksjon. Grovt sett kan de ulike signalveiene deles i to kategorier: signalveier som fører til umiddelbare responser og signalveier som gir mer langsomme effekter. Den sistnevnte kategorien er ofte kjennetegnet ved at signalveiene påvirker genekspressjon, transkripsjon og proteinsyntese (19,23,28).

Laminære- og høye skjærekrefter påvirker endotelcellene til å ivareta sin friske basale tilstand:

Når en blodåre utsettes for laminære- og/eller høye skjærekrefter, vil mekanosensorene via mekanotransduksjon stimulere cellene til strukturelle tilpasninger og produksjon av vedlikeholdende og beskyttende faktorer (19).

De strukturelle tilpasningene er blant annet at celleskjelettet orienterer seg slik at endotelcellene ligger i elongert form med lengdeaksen i samme retning som blodstrømmen. Dette gir en organisering som er motstandsdyktig mot både mekanisk og kjemisk påvirkning (23).

Mekanotransduksjonen har også vist seg å stimulere viktige endringer i forhold til genekspressjon og proteinsyntese (28). Her finnes det svært mye detaljert info og vi har forsøkt å belyse det viktigste og mest dokumenterte.

Det er oppdaget flere transkripsjonsfaktorer som via stimulering av laminære- og høye skjærekrefter viser seg å ha en viktig rolle i vedlikeholdet og beskyttelsen av blodåreveggen. En av disse transkripsjonsfaktorene er KLF2 (Kruppel Like Factor 2). Dette er en transkripsjonsfaktor som påvirker gener som hjelper endotelcellene med å tilpasse sin remodelering, vasodilatasjon og også dannelse av kollateraler. På denne måten vedlikeholder

karveggen sin endoteliale funksjon. Et særlig viktig molekyl som øker i mengde ved aktivering av transkripsjonsfaktorer er NO. Dette har vist seg å være et viktig ateroprotektivt molekyl ved sin regulering blodårediameteren, hindre adhesjonen av leukocytter til endotelet, samt forhindre migrasjon og proliferasjon av glatte muskelceller (28).

I likhet med KLF2 finnes det også evidens for at laminære- og høye skjærekrefter stimulerer transkripsjonsfaktoren NF-E2-related factor 2 (Nrf2). Nrf2 øker transkripsjonen av proteiner involvert iblant annet antioksidierende reaksjoner. Både KLF2 og Nrf2 viser forskjellig ekspresjon i ulike deler av kartreet og er mest uttrykt i områder hvor det er lite aterosklerose (28).

Høye-og laminære skjærekrefter har i tillegg vist seg å stimulere dannelsen av kollateralkar. Kollateraldannelse har blant annet vært trukket frem som en viktig effekt av trening, spesielt ved aterosklerotisk sykdom i underekstremitetenes arterier. De hemodynamiske effektene av trening er økte skjærekrefter grunnet økt blodstrøm, og trening har derfor vist seg å være en glimrende behandlingsmetode for PAS ved å bedre endotelial funksjon og kolleteraldannelse (19,29).

Lave og oscillatoriske skjærekrefter kan bidra til endotelial dysfunksjon og aterogenetisk miljø:

Dersom de endoteliale mekanosensorene stimuleres av lave- eller oscillatoriske skjærekrefter vil dette kunne endre både strukturelle og funksjonelle faktorer i blodåreveggene. Av strukturelle endringer ser man økt permeabiliteten i karveggen. Der laminære- og høye skjærekrefter gir elongerte- og samorienterte endotelceller, vil lave- og oscillatoriske skjærekrefter påvirke celledskjelettet til å innta en rundere form og cellene organiseres mer vilkårlig. Mikrofilamentene får en mindre strukturert plassering som via sin påvirkning på celle-til-celle kontakter derfor gir mer lekkasje mellom endotelcellene. (23,30). Lave - og oscillatoriske skjærekrefter øker også graden av apoptose av endotelceller, som kan bidra ytterligere til økt permeabilitet. Økt permeabilitet øker deponering av LDL, samt gjør migrering av leukocytter gjennom endotellaget lettere (31).

Flere studier peker på at lave- og oscillatoriske skjærekrefter stimulerer til oppregulering av transkripsjonsfaktorer, som via genpåvirkning bidrar til endotelial dysfunksjon (28,30,32). En av disse transkripsjonsfaktorene er NF- κ B. Stimulering av denne transkripsjonsfaktoren påvirker både vasoaktive faktorer, inflammasjonsassosierte molekyler og vekstfaktorer m.m (28).

I delene av kartreet som utsettes for lave- og oscillatoriske skjærekrefter, nedregulerer karveggen produksjonen av NO og prostasyklinen. I tillegg blir endothelin-1 oppregulert i de samme områdene. Lave- og oscillatoriske skjærekrefter oppregulerer også adhesjonsmolekyler i endotelcellene. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) og E-selectin er noen eksempler på slike molekyler. Disse proteinene binder monocytter og leukocytter og hjelper dem med å migrere inn i blodkarsveggen og er således viktige brikker for den immunologiske komponenten i aterogenesen (28).

Lave- og oscillerende skjærekrefter kan også øke oksidativt stress (ROS) ved å senke nivået av antioksidanter. ROS har vist å kunne øke leukocytadhesjon, stimulere proliferasjonen og migrering av glatte muskelceller og redusere blodårenes evne til vasodilatasjon (25,30).

Mye er enda uavklart:

Siden Fry i 1969 la frem at høye skjærekrefter ga endotelial dysfunksjon (33), har de fleste etterfølgende studier vist at det er lave- og/eller oscillatoriske skjærekrefter som driver den aterogenetiske prosessen blant de ulike skjærekreftene. Det er nå bred enighet om at skjærekrefter spiller en viktig rolle, spesielt i initieringen av aterogenesen. Det synes likevel også enighet om at disse kreftene ikke kan forklare alle aspektene i aterogenesen. For eksempel finner man ulik grad av aterosklerose i deler av kartreet som utsettes for relativt like skjærekrefter (19,22,23,27).

Sirkumferensielt stress og blodtrykk:

Det har lenge vært kjent at økt blodtrykk har vært en viktig systemisk risikofaktor for aterosklerose. Det har også vært hypotetisert at blodtrykk og sirkumferentielt stress på

karveggene kan være en del av forklaringen på den ulike distribusjonen av aterosklerose i kroppen (32).

De elastiske egenskapene til arteriene gjør dem i stand til å adaptere til økt trykk påført av blodet. Økt blodtrykk gir økt sirkumferentielt stress på blodårene. Ved forbigående blodtrykksøkning håndteres dette av de elastiske egenskapene. Dersom blodtrykket og dermed det sirkumferentielle trykket økes kronisk vil blodårene adaptere med vaskulær remodellering av endotelcellene, glatte muskelceller og den ekstracellulære matriksen. Enkelt oppsummert gir dette seg utslag i endret komposisjon av karveggen med det resultat at ratioen mellom veggstørrelsen og lumenstørrelsen endres i favør av tykkere blodkarvegg. Dette er en naturlig adaptasjon slik at blodårene er bedre rustet til å tåle det økte trykket, men gir samtidig stivere vegg. En stivere blodårevegg reduserer ettergivligheten ved at de elastiske egenskapene reduseres. Dette gjør blodårene mindre i stand til å tilpasse seg de sykliske trykkendringene de utsettes for (19).

Av metodiske årsaker har det vært lite forskning direkte på sirkumferentielt stress. Derimot har det blitt gjort mye forskning på hva som skjer når karveggene utsettes for økt blodtrykk over tid. I flere eksperimentelle studier på dyr har man sett at når karområder som vanligvis befinner seg i et normotensivt miljø utsettes økt blodtrykk over tid, vil de oppregulere proliferasjonen av glatte muskelceller. Denne prolifereringen skyldes mest sannsynlig at det økte trykket aktiverer transkripsjonsfaktorer som nedregulerer produksjonen av NO, samt øker nivåene av frie oksygenradikaler som forbruker NO (25). Dette kan således minne om karveggenes respons på lave- og oscillatoriske skjærekrefter. Det er uansett enighet om at hypertensjon ikke alene er årsaken til aterogenese da studier har vist at aterosklerose rammer både hyper- og normotensive personer (34).

Blodtrykket varierer i ulike deler av kartreet i oppreist stilling:

I det vaskulære systemet har vi et hydrostatisk trykk. Hydrostatisk trykk oppstår som et resultat av væskens masse og tyngdekraftens påvirkning. Det hydrostatiske trykket i karsystemet gjør at vi måler ulikt blodtrykk i forskjellige deler av kroppen ved oppreist stilling. Blodtrykket blir

gradvis høyere under hjertet, og gradvis lavere over hjertet. I følge Guyton & Hall (2006) vil for eksempel et stående individ som måler blodtrykk til 100 mmHg ved hjertets høyde, ha et blodtrykk på ca 190 mmHg i arteriene i føttene. I liggende stilling vil ikke tyngdekraften påvirke blodåresystemet ulikt, og blodtrykket er relativt likt i armer, bein og hode (4).

Det sympatiske nervesystemet påvirker også vasoaktiviteten og blodtrykket, og spiller en rolle i endotelets funksjon:

Regulering av blodstrøm til ulike vev er hovedsakelig lokal og styres som vi har sett av hemodynamiske faktorer, samt lokale metabolitter. En mer global distribusjon av blod i sirkulasjonssystemet er styrt av det autonome nervesystemet, hovedsakelig via det sympatiske nervesystemet. Dette systemet er spesielt viktig for reguleringen av det arterielle blodtrykket. Det sympatiske nervesystemet er koblet til alle blodårer bortsett fra de aller minste. Det sympatiske nervesystemet bruker nesten utelukkende noradrenalin som signalsubstans. Noradrenalin binder seg til alfa-adrenerge reseptorer i blodårenes GMC og stimulerer disse til kontraksjon. Sympatisk stimulering av små arterier og arterioler fører til økt blodstrømsmotstand, og redusert blodgjennomstrømning til det aktuelle vevet. Dette øker den totale perifere motstanden og dermed blodtrykket. Dette er blant annet viktig i blodtrykksrefleksen, hvor sanseceller i carotisarteriene og aortabuen registrerer blodtrykkendringer, for så å sende signaler via blodtrykksenteret i hjernestammen til det sympatiske nervesystemet. Sympatikus kan dermed øke eller redusere sin vasokonstriktoriske aktivitet avhengig om blodtrykket som registreres er økende eller synkende (4,5).

Metoder for påvisning av aterosklerose, endotelial dysfunksjon og skjærekrefter:

Det finnes flere måter å påvise og utrede aterosklerose både i klinikken og i forskning. Med tiden har det blitt utviklet stadig mer pålitelige og presise målemetoder. Her nevnes de mest vanlige av disse metodene, samt hvordan endotelial funksjon/dysfunksjon og hemodynamiske krefter kan undersøkes.

Kliniske metoder for å påvise perifer arteriell sykdom og aterosklerose:

Ved siden av en grundig anamnese kan man i klinikken benytte ankel-armindeks (AAI) til å diagnostisere og evaluere utviklingen av perifer arteriell sykdom (PAS) i underekstremitetene. Selv om dette ikke er en spesifikk test for aterosklerose, har den vist seg å være en sterk markør for generalisert aterosklerose. En AAI-score utenfor normalområdet er også en god risikoindikator for kardiovaskulær sykdom og kardiovaskulær mortalitet (17).

Ved undersøkelse av AAI blir blodtrykket målt i overarmer og legger, hvorav de respektive leggtrykkene blir delt på det høyeste av overarmstrykkene slik at en ratio dannes. En ratio under 0,9, eller over 1,4, gjør PAS sannsynlig, der den førstnevnte peker i retning av trange kar, mens sistnevnte er typisk ved stive blodårer i leggene, som ved diabetes (17). Dersom PAS er mistenkt, vil man gå videre med bildediagnostiske metoder (14).

Radiologiske metoder for å påvise lokalisering og grad av aterosklerose:

UL: Ultralyd er ofte første steg i påvisning og gradering av aterosklerotiske forandringer. Ultralydapparatene har flere modaliteter som kan nyttegjøres i påvisning av plakk og hvordan blodstrømmen i disse områdene er (17).

CTA: Computer tomografisk angiografi brukes mye til å se på både den lokale og generelle distribusjonen av aterosklerose (24,35). CT gir høy kvalitet på bildene og muligheter for 3D-formatering og oversikt over "hele" kartreet, men utsetter pasientene for stråling, samt kontrastvæske, som har nyretoksisk potensial (17).

MRA: Magnetisk resonanstomografisk angiografi er også et alternativ til påvisning av aterosklerose. MRA har høyere bløtdelsresolusjon enn CT, men tar lengre tid å gjennomføre og er ofte kontraindisert når pasienten har pacemaker eller er klaustrofobisk (17).

PET/CT: Positronemisjonstomografi har i forskning vist å kunne detektere svært tidlige aterosklerotiske forandringer i karveggene som CT og MR ikke kan oppdage (36).

Morfologiske/histologiske metoder for å påvise aterosklerose:

Post-mortem autopsi: Flere studier som har sett på distribusjonen av aterosklerose i kartreet har brukt analyser av blodårer fra avdøde personer. Analysene blir gjort både morfologisk og histologisk. Studier gjort post mortem har blant annet bidratt med å belyse at mange unge

individer har aterosklerotiske lesjoner uten kliniske symptomer, samt å gi bedre innsikt i prevalensen av aterosklerose i befolkningen (13,37).

Metoder for å måle skjærekrefter/skjærerate in vivo:

Studiene vi har sett på i denne oppgaven har målt skjærekreftene eller skjæreratene in vivo med ultralyd (38-40) og med MR angiografi (41,42). Måling av skjærekrefter in vivo har vist seg å være vanskelig både fordi man i utregningen av disse kreftene er avhengig av et mål på blodets viskositet i tillegg til diameter og blodstrømhastighet, og at viskositeten og blodstrømmen må måles så nært karveggen som mulig. Ofte gjør man derfor en tilnærming via utregning av skjæreraten (på engelsk; shear rates). Skjæreraten er blodstrømhastigheten delt på diameteren og benevnes $1/S$ eller s^{-1} . Videre er skjærekraften lik skjæreraten multiplisert med viskositeten. Ved å måle blodkardiameter og blodstrømhastighet ved ultralyd eller MRA kan man dermed gjøre tilnærmede verdier av skjærekreftene i det aktuelle karet (25). Enkelte studier har også beregnet størrelsen på oscillatoriske blodstrømmer ved hjelp av en metode som benevnes oscillatorisk skjæreindeks (på engelsk; oscillatory shear index). I denne metoden beregner man matematisk, ved hjelp av laveste og høyeste skjærerateverdier, hvordan blodstrømmen avviker fra sin strømlinjede retning under hjertesykklusen (42). Nærmere beskrivelser av dette er utenfor oppgavens omfang.

En mer presis, men også mer avansert måte å måle tilnærmede skjærekrefter på er bruk av “computational fluid dynamics”. Ved denne metoden brukes computerbaserte utregninger av skjærekrefter basert på MR- og CT-angio-sekvenser av blodstrøm og blodkardiameter, hentet fra ulike individer. Utregningene og målingene er svært avanserte og presisjonen blir derfor større, men er også en ressurskrevende metode (25).

Metoder for å måle endotelial funksjon/dysfunksjon og funksjonen til glatte muskelceller:

Blodkarenes evne til vasodilatasjon er som tidligere nevnt avhengig av et friskt og funksjonelt endotellag. Denne kunnskapen har ført til at mye av forskningen gjort på endotelial funksjon/dysfunksjon baseres på observasjoner av arterienes evne til vasodilatasjon (43).

Flow-mediert vasodilatasjon: En blodåre med friskt endotel reagerer med reaktiv vasodilatasjon dersom blodstrømmen gjennom den øker. Denne reaksjonen er betegnet flow-mediert vasodilatasjon (FMD) og brukes ofte i forskning for vurdering av endotelial funksjon. Målet med denne testen er å undersøke den NO-medierte vasodilatasjonen. Siden NO er regnet som et viktig ateroprotektivt molekyl, vil man derfor kunne si noe om endotelets funksjon og risikoen for videre aterogenese (43).

FMD er en ikke-invasiv metode hvor man måler vasodilatasjon ved hjelp av ultralyd in vivo. Tradisjonelt har det av praktiske formål vært vanlig å måle a. brachialis, men også andre arterier som benarteriene kan brukes. Med pasienten liggende på ryggen festes en blodtrykksmansjett rundt over- eller underarmen (eventuelt lår/legg), *distalt* for målepunktet. En utgangsdiameter på arterien og en utgangsbloodstrømhastighet måles, før mansjetten pumpes opp til arterien er totalokkudert. Helst skal ultralydproben rettes 90 grader inn på arterien dersom diameteren skal måles. Bloodstrømhastigheten måles teoretisk best dersom ultralydproben rettes parallelt med blodåren, i en vinkel på 0 grader, noe som er vanskelig i praksis. Ofte gjøres målingene av diameter og bloodstrømhastighet i samme sekvens, og dermed må et vinkelkompromiss inngås. En vinkel på 60 grader eller mindre bør brukes, fordi feilmarginene på hastighetsmålingene er små (43)

Okklusjonen av arterien opprettholdes i 5 minutter, slik at området distalt for mansjetten blir iskemisk og arteriolene her dilateres. Når mansjetten så slippes opp for luft vil økt bloodstrømhastighet og økte skjærekrefter gi en hyperemi som dilaterer den respektive blodåren. Registrering av diameter skjer kontinuerlig fra 30 sekunder før inflasjon av mansjetten til 2-3 minutter etter deflasjon ved måling av a. brachialis, og 4-5 minutter ved måling av a. femoralis. Bloodstrømhastigheten måles kontinuerlig under prosessen og minst 30 sekunder postokklusivt. Selv om FMD ikke er et direkte mål på aterosklerose har den vist seg å kunne indikere tidlig utvikling av aterosklerose, samt predikere risiko for senere kardiovaskulær sykdom (43).

Dersom FMD skal brukes til å sammenligne endotelial funksjon i ulike deler av kartreet, eller mellom ulike individer, er det viktig at den normaliseres for skjæreraten. Som for skjærekrefter vil denne raten variere med hvor i blodkarsystemet man befinner seg, og også fra individ til individ. Denne variasjonen skyldes blant annet blodkarets utgangsdiameter, kjønn, alder m.m. Også postokklusivt kan skjæreraten øke forskjellig i de ulike arteriene og dette vil i seg selv ha stor betydning for endotelets vasoreaksjon. Når man skal måle endotelets *sensitivitet* for stimuli er det derfor viktig å vite hvor stor skjæreraten er slik at det kan normaliseres for disse forskjellene. I praksis gjøres dette ved å ta den største diameterøkningen i prosent og dele på skjæreraten. Det er derfor viktig at skjæreraten og diameteren måles både *før* og etter okklusjon i alle de respektive arteriene man undersøker, slik at eventuelle utgangsforskjeller disse verdiene kan tas høyde for når FMD skal vurderes (43-45).

Ikke-endotelavhengig vasodilatasjon: Der den flow-medierte vasodilatasjonen er avhengig av intakt endotelfunksjon med påfølgende utskillelse av NO, kan man også teste endotel-*uavhengig* vasodilatasjon ved å *tilføre* vasodilatoriske substanser. Det vanligste er å tilføre nitroglyserin sublingualt eller i sprayform, men det kan også tilføres andre substanser og med andre tilførselsmetoder, for eksempel kateterbaserte intraarterielle infusjoner. Endotel-*uavhengig* vasodilatasjon måles gjerne i forbindelse med målinger av flow-mediert vasodilatasjon og gjøres da ca. 10 minutter etter okklusjonstesten når arterienes diameter og blodstrøm har kommet tilbake til sine utgangsverdier. Denne testen undersøker de glatte muskelcellenes funksjon (46).

Andre metoder for å måle endotelial funksjon in vivo: Direkte målinger in vivo av endotelets respons på ulike blodstrømsmønstre og skjærekrefter, er relativt avansert (25). En metode brukt på mus er immunfarging av antistoffer rettet mot ateroprotektive eller aterogenetiske transkripsjonsfaktorer. Dermed kan man se hvordan disse uttrykkes i ulike deler av kartreet ved immunhistokjemiske analyser. For eksempel har man brukt immunfarging av antistoffer mot KLF-2. Dette er som tidligere nevnt en ateroprotektiv transkripsjonsfaktor som ved immunfarging viser seg å være oppregulert i områder med laminære og høye skjærekrefter (47).

For å se på *endringer* i skjærekrefter, og hvordan dette påvirker karveggene på mus, kan man ligere en arterie delvis slik at blodstrømmen endres, eventuelt total-ligere en av karotisarteriene slik at blodstrømmen i kontralateral arterie øker. Ved å bruke de samme immunfargeteknikkene, før og etter en periode med ligering, kan man se hvordan ekspresjonen av transkripsjonsfaktorene endrer seg (25,47,48).

Endotelial funksjon målt in vitro: Studier av endotelets respons på blodstrøm og skjærekrefter har også vært utført med in vitro målinger. Dette har blitt gjort ved å konstruere ulike typer væskestrømkammere hvor man ved hjelp av en pumpe sender væske gjennom et kammer kledd av høstete endotelceller i ett lag. På denne måten kan man under kontrollerte forhold sende væskestrømmer med ulike hastigheter og ulike former for skjærekrefter gjennom kammeret. Deretter kan man se hvilken effekt dette gir på endotelcellene ved hjelp av histologiske og andre biologiske undersøkelser av endotelcellene (47,48).

Hvorfor er det ulik distribusjon av aterosklerose?

Vi har så langt sett at aterosklerose er en sykdomsprosess som påvirkes av flere faktorer. Det er relativt stor enighet om at aterosklerotiske lesjoner oppstår og utvikles i et samspill mellom blodkarveggen, systemiske risikofaktorer og hemodynamiske krefter (25).

Konsekvensene av aterosklerose kan være fatale, spesielt dersom det rammer hjertet eller hjernen (22), men også aterosklerotisk sykdom i underekstremitetene byr på store helsemessige konsekvenser (14). I denne sammenhengen synes vi det er svært interessant at enkelte deler av det vaskulære systemet virker å være spart for de store aterosklerotiske forandringene. Vi har bitt oss merke i at arteriene i overekstremitetene har lavere forekomst av aterosklerose enn i underekstremitetene, selv om disse kroppsdelene tross sine forskjeller også har mange likheter. Blant annet kan man intuitivt tenke at de systemiske risikofaktorene, som de fleste anti-aterogene medikamentene retter seg mot (28), påvirker karene relativt likt i disse to kargebetene. Dersom man kunne funnet årsaksforholdene rundt hvorfor enkelte deler av karteret har mindre forekomst av aterosklerotiske lesjoner, kan man tenke seg at dette vil være

viktig kunnskap i arbeidet med å utvikle nye og målrettede behandlingsmetoder. Vi ønsker derfor i denne gjennomgangen å gjøre et forsøk på å komme nærmere eventuelle svar på følgende problemstilling:

“Hvorfor er arteriene i overekstremitetene mindre utsatt for aterosklerose sammenlignet med tilsvarende arterier i underekstremitetene?”

Metode:

For å besvare problemstillingen har vi gjennomført et litteratursøk og definert følgende *inklusionskriterier*:

1. Originalartikler publisert i vitenskapelige tidsskrifter.
2. Studien må være publisert på, eller oversatt til, engelsk, norsk, dansk eller svensk.
3. Studien må ha som mål å sammenligne over- og underekstremiteter
4. Studien må ha sammenlignet over- og underekstremiteter i samme individ.
5. Studien må være gjennomført på mennesker.
6. Studien må ha som hovedutfallsmål å vurdere om en risikofaktor eller protektiv faktor for aterosklerose påvirker over- eller underekstremitetene ulikt.

Litteratursøk:

Vi utførte søk i databasene Medline og Embase. Dette ble gjort ved å kombinere ulike søkeord som “atherosclerosis”, “upper extremity”, “lower extremity”, “endothelial/vascular function”, “brachial artery”, “femoral artery” og “shear stress/shear rates”. I medline brukte vi MeSH-funksjonen (Medical Subject Headings), og i Embase Emtree-funksjonen, som gjør at søk på

ett søkeord også inneholder lignende søkeord. Dette gjør søkeprosessen lettere da forskjellige studier benytter forskjellig terminologi. Likevel fant vi raskt ut at temaet vi hadde valgt bruker svært mange forskjellige terminologier som ikke var innlemmet i MeSH/Emtree-funksjonene slik at vi endte opp med å måtte gjøre flere søk. I tillegg fant vi flere artikler via litteraturlistene til de artiklene vi fant i databasene. Alle artikler, som ut fra tittel og abstrakt virket aktuelle, ble lest i fulltekst. De artiklene som oppfylte inklusjonskriteriene ble inkludert i litteraturstudien. Søkeprosessen i sin helhet kan finnes i vedlegg 1 bakerst i oppgaven.

Metodekritikk

Et litteraturstudium vil ha størst sjanse for å oppnå god kvalitet dersom den planlegges godt og man gjør gode og riktige litteratursøk. I tillegg er tydelige kriterier for kvalitetssikring av litteraturen man finner avgjørende (49). Selv om vi hadde planlagt oppgaven godt og hadde en tydelig problemstilling, var erfaringene med litteratursøk i databaser begrenset. Spesielt ble dette en utfordring da temaet vi hadde valgt viste seg å inneholde flere synonyme ordtermer som ikke var inkludert av MeSH-funksjonen. I tillegg er dette et tema med flere forskjellige etiologiske hypoteser som gjør at ulike søkeord må brukes. Dette tok oss tid å sette oss inn i og få oversikt over og gjorde at vi måtte gjøre nye søk når denne kunnskapen ble kjent for oss. Med den begrensede erfaringen og en uoversiktlig terminologi øker potensialet for feilkilder. Vi kan ikke utelukke at det er flere relevante artikler som vi ikke har funnet og inkludert. Vi forsøkte å minimere denne type feilkilder ved å søke hjelp hos personer med ekspertise på litteratursøk, samt å søke i ulike databaser med forskjellig publikasjonsomfang. I tillegg brukte vi mye tid på å kikke gjennom inkluderte studiers litteraturlister, samt oversiktsartikler, for å se om vi hadde fått med oss relevante studier sitert i disse artiklene. Likevel kan det tenkes at det finnes flere aktuelle søkeord vi kunne benyttet som ville ført oss til andre artikler relevante i denne oppgaven.

Resultater:

Inkluderte studier:

Etter gjennomgang av de aktuelle artiklene satt vi igjen med seks artikler som oppfylte inklusjonskriteriene våre. Disse blir presentert videre. Et sammendrag av artiklene blir presentert i tabell 1. I vedlegg 2 bakerst i oppgaven finnes resultat-tabeller med de mest relevante målte parameterene.

Tabell 1: Sammendrag av de utvalgte artiklene				
Studie:	Tittel:	Utfallsmål:	Metode:	Resultat:
Studie 1: Newcomer et al. (2008).	<i>Effects of posture on shear rates in human brachial and superficial femoral arteries.</i>	Sammenligne skjærekrefter/rate i a. brachialis og a. femoralis i liggende, sittende og stående.	Doppler ultralyd av arterier med utregninger av skjærekrefter/rate.	Skjærekreftene/raten var signifikant høyere i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis i alle utgangstillinger.
Studie 2: Parker et al. (2006).	<i>Age and flow-mediated dilation: a comparison of dilatory responsiveness in the brachial and popliteal arteries.</i>	Sammenligne flow-mediert dilatasjon (FMD), skjærerate og endotel-uavhengig dilatasjon i a. brachialis og a. poplitea hos yngre og eldre personer.	Standard FMD-protokoll samt administrering av nitroglycerin sublingualt, målt med ultralyd. Beregning av skjærerate.	FMD og endotel-uavhengig dilatasjon var signifikant redusert hos eldre sammenlignet med yngre. Man fant ingen forskjell i skjærerate-normalisert FMD mellom a. brachialis og a. poplitea i noen av gruppene. Skjæreraten var signifikant høyere i a. brachialis, sammenlignet med a. poplitea, før og etter okklusjon hos både yngre og eldre.
Studie 3: Silber et al. (2007).	<i>Arterial reactivity in lower extremities is progressively reduced as cardiovascular risk factors increase</i>	Sammenligne hyperemisk skjærerate i a. brachialis og a. femoralis hos pasienter med og uten kardiovaskulære risikofaktorer.	Samme test-prosedyre som ved måling av FMD, men målinger gjort med MR-kontrast. Beregning av skjæreraten.	Hyperemisk skjærerate i a. femoralis ble redusert desto flere kardiovaskulære risikofaktorer deltakerne hadde selv om de ikke hadde symptomer på PAS. Denne sammenhengen fant man ikke i a. brachialis. Hyperemisk skjærerate var både absolutt og relativt høyere i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis.
Studie 4: Nishiyama et al. (2007).	<i>Limb-specific differences in flow-mediated dilation: the role of shear rate.</i>	Sammenligne flow-mediert dilatasjon (FMD) og skjæreraten i a. brachialis og a. poplitea.	Standard FMD-protokoll med ultralyd-måling. Beregning av skjæreraten.	Skjæreraten var signifikant høyere i a. brachialis, sammenlignet med a. poplitea før og etter okklusjon. FMD var signifikant høyere i a. poplitea sammenlignet med a. brachialis når FMD ble normalisert for skjæreraten.
Studie 5: Newcomer et al. (2004).	<i>Different vasodilator responses of human arms and legs.</i>	Sammenligne den vaskulære responsen på endotel-avhengige og -uavhengige stimuli i a. brachialis og a. femoralis.	Ultralydmåling av blodstrøm og diameter før og etter okklusjon, samt ultralydmåling av diameter og blodstrøm etter infusjon av vasodilaterende medikamenter.	Vasodilatasjon og blodstrøm økte signifikant mer i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis ved både endotelavhengige og endotel-uavhengige stimuli.
Studie 6: Wu et al. (2004).	<i>Wall shear rates differ between the normal carotid, femoral and brachial arteries: An in vivo MRI study.</i>	Sammenligne skjæreraten i a. carotis communis, a. brachialis og a. femoralis.	MR kontrast	A. femoralis hadde signifikant lavere skjærerate sammenlignet med de to andre arteriene. Samme arterie hadde også høyest oscillatorisk skjærerate.

Studie 1:

“Effects of posture on shear rates in human brachial and superficial femoral arteries” (38).

Deltakerkarakteristikk: Totalt 21 personer, hvorav 10 menn og 11 damer, alle normalt aktive, deltok i studien. Alderen var 26+-1. Alle hadde blodtrykk innenfor normotensivt område (<140/90). alle var ikke-røykere, hadde BMI under 30 og ingen brukte faste medisiner.

Hovedutfallsmål: Sammenligne skjæreraten og skjærekrefter i liggende, sittende og stående, utregnet fra blodstrøm og diameter, i henholdsvis a. brachialis og a. femoralis.

Testprotokoll: På testdagen møtte deltakerne fastende, og hadde ikke vært i fysisk aktivitet. Deltakerne skulle deretter hvile i 10 minutter før målinger i henholdsvis stående, sittende og ryggliggende. Alle utgangstillingene var etter en gitt protokoll. Etter 10 minutter ble det målt blodstrøms hastighet (lavest, gjennomsnittlig og høyest) samtidig i a. brachialis og a. femoralis i 60 sekunder. Det ble også målt diameter i begge blodårene i 15 sekunder. Begge målingene ble gjort i ikke-dominant ekstremitet med Doppler ultralyd og ble gjentatt for hver posisjon. Rekkefølgen på utgangstillingene ble randomisert. Målingene av hastigheten og diameteren ble gjort midt mellom fremre aksselfold og fossa cubiti for brachialisarterien og 8-10 cm distalt for avgangen til a. femoria profunda for a. femoralis. For å sikre like måleområder ble det brukt permanent tusj på huden.

Resultater: Resultatene viste signifikant lavere verdier av skjærekrefter (både lavest-gjennomsnittlig- og høyeste) i a. femoralis, sammenlignet med a. brachialis i alle de tre utgangstillingene. Det ble også beregnet oscillatoriske skjærekrefter som var signifikant høyere i a. femoralis sammenlignet med a. brachialis.

Studie 2:

“Age and flow-mediated dilation: a comparison of dilatatory responsiveness in the brachial and popliteal arteries” (39).

Deltakerkarakteristikk: 14 deltakere fra 20-30 år og 14 deltakere fra 63-79 år, alle damer, var med i studien. Studiedeltakerne var friske, ikke-røykere, normaltvektige, normotensive og uten forhøyet kolesterol eller objektive tegn (målt ved AAI) på perifer arteriell sykdom.

Hovedutfallsmål: Sammenligne flow-mediert dilatasjon (endotelavhengig dilatasjon) i a. brachialis og a. poplitea hos henholdsvis yngre og eldre personer. 8 unge og 8 eldre deltakere var også med i et forsøk hvor endotelial-uavhengig dilatasjon i nevnte arterier. Skjæreraten for de to arteriene ble også målt.

Testprotokoll: Flow-mediert dilatasjon (FMD) ble målt både for a. brachialis og a. poplitea. Ikke-dominant ekstremitet ble brukt. Målingene ble gjort i ryggleie etter standardisert protokoll. Like distalt for olecranon festet man en blodtrykksmansjett rundt underarmen. Etter 10 minutters hvile ble blodstrøms hastighet og arteriediameteren i a. brachialis målt med ultralyd, 1-3 tommer proksimalt for olecranon. Målingene ble utført i 1 minutt. Deretter ble mansjetten pumpet opp til 305 mmHg i 5 minutter. Nye målinger av blodstrøms hastighet og blodårediameter ble gjort i ett minutt før og tre minutter etter deflasjon av mansjetten. FMD av a. poplitea ble gjort etter samme prosedyre, men pasienten lå på magen og målepunktet for ultralyd var rett proksimalt for delingen til leggarteriene (omtrent i knehasen) og mansjetten ble plassert rundt leggen, 2-3 tommer distalt for fossa poplitea. I tillegg ble skjæreraten i begge arteriene målt. De 16 deltakerne som var med på undersøkelsen av endotel-uavhengig dilatasjon ble gitt 0,4 mg nitroglycerin sublingualt for så å måle de to aktuelle arterienes diameter i 10 minutter. Disse målingene ble gjort en annen dag enn målingen av flow-mediert dilatasjon.

Resultater: Studien viste at de eldre deltakerne hadde en reduksjon i FMD på 50-60% både i a. brachialis og a. poplitea sammenlignet med de yngre deltakerne. Når FMD var korrelert i forhold til skjæreraten var det ingen signifikant forskjell i FMD mellom a. brachialis og a. poplitea.. Dersom man tok skjæreraten i betraktning, så man en signifikant forskjell på dilatasjonen mellom a. brachialis og a. poplitea. Skjæreraten var signifikant høyere i a. brachialis sammenlignet med a. poplitea. Dilatasjon etter administrering av nitroglyserin viste

også reduksjon hos eldre sammenlignet med yngre, men det var ingen store forskjeller mellom a. brachialis og a. poplitea.

Studie 3:

“Arterial Reactivity in Lower Extremities Is Progressively Reduced as Cardiovascular Risk Factors Increase: Comparison with upper extremities using magnetic resonance imaging” (41).

Deltakerkaraktistikk: 82 personer deltok i studien. De ble delt i 3 grupper: 33 friske unge i alderen 21-41 år hvorav 16 menn og 17 damer, 30 friske eldre i alderen 50-74 år, hvorav 14 menn og 16 damer og 19 eldre med diabetes type 2 (DM2) i alderen 51-69 år, hvorav 14 menn og 5 damer. Ingen av deltakerne hadde symptomer på PAS.

Utfallsmål: Sammenligne hyperemisk skjæreraten/hyperemisk blodstrøm i a. brachialis og a. femoralis hos pasienter med og uten kardiovaskulære risikofaktorer.

Testprotokoll: En blodtrykksmansjett ble plassert øverst på underarmen og nederst på låret. Basismålinger av skjæreraten ble målt før mansjetten ble pumpet opp til minst 30 mmHg over deltakerenes systoliske blodtrykk i 5 minutter før den ble deflatert. MR med kontrast ble brukt til å måle blodstrøm og skjæreraten i a. brachialis og arteria femoralis under og rett etter inflasjon av mansjetten.

Resultater: Hyperemisk skjæerate (både absolutt og relativt til basismålingen) viste trinnvis reduksjon i a. brachialis i fra de yngste friske til de eldste friske og videre til de eldste med DM2 dog ikke-signifikante forskjeller. Den samme reduksjonen ble sett for a. femoralis og her var forskjellene signifikante. Resultatene viste at skjæreraten i a. femoralis ble redusert desto flere kardiovaskulære risikofaktorer deltakerne hadde selv om de ikke hadde symptomer på PAS. Denne sammenhengen fant man ikke i a. brachialis. Den hyperemiske skjæreraten og endringen til denne fra hvileskjæreraten var høyere i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis i alle gruppene.

Studie 4:

“Limb-specific differences in flow-mediated dilation: the role of shear rate” (40).

Deltakerkarakteristikk: 12 unge menn, snittalder 27 år, deltok. Ingen røykte eller hadde kardiovaskulære sykdommer, og alle var normotensive.

Hovedutfallsmål: Sammenligne flow-mediert dilatasjon (endotelavhengig dilatasjon) i a. brachialis og a. poplitea. Målinger av skjæreraten ble også utført.

Testprotokoll: Flow-mediert dilatasjon (FMD) ble målt både for a. brachialis og a. poplitea. Målingene ble gjort i ryggleie etter standardisert protokoll. Blodtrykksmansjetten ble plassert på overarmen. Etter 20 minutters hvile ble blodstrøms hastighet og arteriediameteren i a. brachialis målt med ultralyd. Målingene ble utført i 1 minutt. Deretter ble mansjetten pumpet opp til 250 mmHg i 5 minutter. Nye målinger av blodstrøms hastighet og blodårediameter ble gjort i ett minutt før og tre minutter etter deflasjon av mansjetten. FMD av a. poplitea ble gjort etter samme prosedyre. målepunktet for ultralyd var i knehasen og mansjetten ble plassert rundt leggen, rett distalt for målepunktet. Skjæreraten ble også målt før og etter okklusjon i begge arteriene.

Resultater:

FMD var høyere i a. brachialis sammenlignet med a. poplitea, dog ikke signifikant. Når FMD ble korrelert for skjæerate var FMD signifikant høyere i a. poplitea sammenlignet med a. brachialis. Skjæreraten var signifikant høyere i a. brachialis sammenlignet med a. poplitea både før og etter okklusjon.

Studie 5:

“Different vasodilator responses of human arms and legs” (46).

Deltakerkarakteristikk: 8 friske menn i alderen 22-27 år deltok. Ingen hadde noen systemiske risikofaktorer for hjerte- og karsykdom eller gikk på faste medisiner.

Hovedutfallsmål: Studien besto av to deler med hvert sitt utfallsmål: 1. Måling av blodstrøm og diameter med ultralyd i a. brachialis og a. femoralis før- og etter 10 minutter med arterieokklusjon. 2. Måling av blodstrøm og diameter i a. brachialis og a. femoralis før, underveis og etter økende doser av intraarteriell acetylkolin, substans P og natrium nitruressid.

Testprotokoll: 1. Mansjettene ble plassert rundt den ikke-dominante overarmen og nederst på underarmen og rundt ikke-dominant ankel og øvre del av lår. Blodstrøm og diameter ble så målt før mansjettene ble pumpet opp til 200 mmHg i 10 minutter. Deretter ble mansjettene deflatert og blodstrøm og diameter målt i 30 sekunder postokklusivt. 2. Pasientene fikk innsatt et kateter i henholdsvis a. brachialis og a. femoralis. Acetylkolin og substans P, karakterisert som endotelavhengige vasodilatorer, og natrium nitroprussid, en endotel-uavhengig vasodilator, ble så innsprøytet i arteriene og målinger av diameter og blodstrøm, før og etter, ble gjort med ultralyd.

Resultater: 1. Den relative økningen fra preokklusiv til postokklusiv blodstrøm var signifikant høyere i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis. 2. Vasodilasjonen og blodstrømmen økte signifikant mer i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis ved infusjon av både endotelavhengige og endotel-uavhengige medikamenter.

Studie 6:

“Wall shear rates differ between the normal carotid, femoral and brachial arteries: An in vivo MRI study” (42).

Personkarakteristikk: 20 personer i alderen 22-26 år deltok, hvorav 10 menn og 10 kvinner. Ingen av deltakerne hadde noen kardiovaskulære sykdommer eller brukte faste medisiner. Ingen hadde arteriestenoser i aktuelle arterier undersøkt ved MR.

Hovedutfallsmål: Sammenligne skjæreraten, både laveste, gjennomsnittlige og høyeste, i a. carotis communis, a. brachialis og a. femoralis ved MR.

Testprotokoll: Ved hjelp av MR kontrast ble det tatt sekvenser av blodstrøm og diameter i de tre respektive arteriene på høyre side. Skjæreraten ble deretter beregnet.

Resultater: A. femoralis hadde signifikant lavere skjæerate (lavest, gjennomsnittlig og høyest) sammenlignet med de to andre arteriene. Samme arterie hadde også høyest oscillatorisk skjæerate.

Diskusjon:

I det følgende blir resultatene gruppert, oppsummert og diskutert etter utfallsmål. Studienes metoder og generaliserbarhet blir også tematisert.

Skjærekrefter og skjæerate:

Samtlige studier bortsett fra studie 5, gjorde beregninger av skjæreraten. Som tidligere nevnt i teoridelen vår, brukes skjæreraten ofte som en tilnærming til skjærekrefter da sistnevnte kan være vanskelig å måle in vivo. Studie 1 og 6, hadde beregninger av skjærerater i a. brachialis og a. femoralis som hovedutfallsmål. Studie 2, 3 og 4, gjorde beregninger av skjæreraten i forbindelse med undersøkelse av endotelfunksjonen. Resultatene i forbindelse med endotelfunksjonen diskuteres senere.

Både studie 1 og 6 fant i sine respektive studier at skjæreraten var signifikant høyere i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis. Studie 1 gjorde sine målinger med ultralyd og sammenlignet i tillegg skjæreratene i de respektive arteriene i liggende, sittende og stående. Forskjellene i skjæreraten var signifikant på tvers av alle utgangsstillingene og dette gjaldt både for laveste-, gjennomsnittlige- og høyeste målte skjæerate. Gjennomsnittlig skjæerate økte i forskjell fra liggende til stående, og var 40% høyere i a. brachialis i stående sammenlignet med a. femoralis. Målingene ble gjort etter 10 minutter i de respektive utgangsstillingene. Studie 6 gjorde sine målinger i liggende ved hjelp av MR angiografi (MRA) og fant en 49 % høyere skjæerate i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis. Studie 2 og 4 fant at skjæreraten var signifikant høyere i a. brachialis sammenlignet med a. poplitea. I begge disse studiene var

forskjellen i skjæreratene enda mer markert enn i studie 1 og 6. I studie 3 fant man derimot ingen signifikant forskjell mellom a. brachialis og a. femoralis. Studie 2 og 4 målte skjæreraten med ultralyd, mens studie 3 brukte MRA. I tillegg ble det i studie 1 og 6 beregnet tilnærmede oscillatoriske skjærekrefter i de respektive arteriene. Begge studiene fant at a. femoralis hadde signifikant høyere oscillatoriske skjærekrefter sammenlignet med a. brachialis.

Effekten av oppreist stilling:

Det er flere interessante ting å trekke ut fra disse studiene. For det første viser resultatene jevnt over en høyere skjæerate i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis og a. poplitea, med unntak av studie 3, som vi skal diskutere senere. I tillegg ser vi fra studie 1 at skjæreraten er høyere i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis, uavhengig av utgangsstilling. Studie 2, 3, 4 og 6 har kun sett på skjærerater i liggende utgangsstilling, og vi tenker at måling av skjærerater i sittende og stående sannsynligvis har en viktig klinisk relevans siden dette er utgangsstillinger som opptar en vesentlig del av menneskers hverdag (20). Videre er det interessant at forskjellen i skjæreraten mellom de to arteriene ser ut til å øke fra liggende til stående. Selv om vi kun har denne studien å basere disse resultatene på, tvinger dette fram spørsmålet om den stående stillingen, med sitt påfølgende økende hydrostatiske trykk i underekstremitetene sammenlignet med liggende, påvirker skjæreraten forskjellig i de to blodkarene.

Studie 1 har ikke målt separate blodtrykk i ben og armer i de ulike utgangsstillingene. I studien til Malhotra et al. (2002) så man at blodtrykket i underekstremitetene økte med henholdsvis 65 mmHg for systolisk trykk og 62 mmHg for diastolisk trykk, når pasienten gikk fra liggende til stående stilling. Det systoliske blodtrykket i armene sank noe fra liggende til stående mens det diastoliske trykket økte noen få mmHg (34). Dette ble målt etter 5 minutter i de respektive utgangsstillingene og kan mest sannsynlig sammenlignes med studie 1 hvor skjæreraten ble målt etter 10 minutter i de ulike utgangsstillingene. Som tidligere nevnt i teorien, har økt blodtrykk lenge vært en kjent risikofaktor for aterosklerose, mest sannsynlig ved sin negative innvirkning på endotelets funksjon og remodelerende effekt på karveggen. Spørsmålet er om det økte blodtrykket også reduserer skjæreraten (og skjærekreftene) med det resultat at økt

blodtrykk både har direkte- og indirekte effekter på karveggen. Et annet spørsmål er om disse eventuelle endringene er forbigående eller av mer permanent art. Angående det første spørsmålet har det blant annet vært spekulert i om det økte hydrostatiske trykket i bena, øker den vaskulære motstanden, som videre endrer blodstrømhastigheten og dermed skjæreraten i bena, sammenlignet med armene (50). Både økt arterielemotstand og økt motstand grunnet større venøst trykk har vært nevnt som mulige faktorer (20). Når det gjelder det andre spørsmålet, kan det være interessant å finne ut om eventuelle endringer i skjæreraten fra liggende til stående er vedvarende over tid. Studie 1 har gjort en punktmåling 10 minutter etter inntatt oppreist stilling, og vi kan derfor ikke vite om resultatene i denne studien hadde vært de samme om man målte senere i den stående stillingen. En studie som ble ekskludert fra resultatdelen i oppgaven vår, var Padilla et al. (2009). I denne studien gjorde man analyser av skjærerater og FMD før, under og etter at en arm eller ett ben ble utsatt for tre timers økt hydrostatisk trykk. Også i denne studien så man at når den respektive ekstremiteten ble utsatt for økt blodtrykk, sank skjæreratene. Denne reduksjonen i skjærerater var størst de første minuttene, men reduksjonen vedvarte frem til tre timer var gått (20). Dette kan gi en indikasjon på at blodtrykket kan påvirke skjæreratene, slik tendensen fra studie 1 også viste, i tillegg til at endringene ser ut til å vedvare over noen timer. Denne studien undersøkte armer og ben hos *ulike* individer og ble derfor ikke inkludert i hovedresultatene våre.

Da vi analyserte resultatene fra studie 1, så vi at det er blodstrømhastigheten som reduseres i a. femoralis når man går fra liggende til sittende og stående. Kardiameteren endret seg derimot ikke i de ulike utgangsstillingene. For a. brachialis økte derimot blodstrømhastigheten fra liggende til stående. Også her forble diameteren uendret. Det er derfor absolutt mulig å tenke seg at det økte trykket i bena gir endringer i motstanden lenger perifert enn de målte arteriene, og at dette gir lavere blodstrømhastighet i bena sammenlignet med armene. Uansett tenker vi at det må flere studier på banen for å kunne konkludere om skjæreraten endrer seg ved ulik trykkpåvirkning, om dette er forbigående eller vedvarende, og eventuelle forklaringer på disse endringene.

Diameter og blodstrømhastighet:

Bortsett fra studie 3, har alle studiene som har målt skjærerater i liggende stilling, funnet at det er høyere skjærerater i a. brachialis sammenlignet med arterien målt i underekstremiteten. Studie 1, 3 og 6 har sammenlignet skjæreraten i a. brachialis og a. femoralis. Disse arteriene ligger begge i tilsvarende områder av sin respektive ekstremitet, som således kan gi et fornuftig sammenligningsgrunnlag. Begge studiene har også målt skjæreraten i et relativt rett område av de to arteriene, fri for kurver og kardelinger. Vi har tidligere i teorien sett at områder av kartreet med kurver og kardelinger er utsatt for lave- og oscillatoriske skjærekrefter, og ved å måle i rette områder av begge arteriene blir sammenligningsgrunnlaget bedre. Diameteren på de to arteriene er dog ganske ulike. Studie 1, 3 og 6 har målt skjærekrefter 3-10 centimeter distalt for bifurkaturen hvor a. femoris profunda avgår, hvor diameteren har vært fra 6-7,5 millimeter, og midtveis i forløpet til a. brachialis hvor diameteren har vært ca 3,5-5 millimeter. Studie 2 og 4 har sammenlignet a. brachialis og a. poplitea. Også a. poplitea er en større blodåre sammenlignet med a. brachialis og studiene har oppgitt en diameter på ca. 6-7 millimeter ved målinger i knehasen. Når vi sammenligner de oppgitte diametermålene i studie 1-4, ser vi at diameteren på a. brachialis er ganske nøyaktig 2,5 millimeter mindre enn den arterien den er sammenliknet med i underekstremiteten. Studie 6 som sammenligner a. brachialis og a. femoralis har ikke oppgitt diameteren på arteriene. Basert på utregningen av skjæreraten (blodstrømshastighet/diameter) ser man at dersom blodstrømshastigheten holdes konstant, vil mindre blodkarradius føre til høyere skjæerate. I så måte er det fristende for oss å tenke at den forskjellige diameteren på karene som er sammenlignet, utgjør en viktig komponent i forklaringen på de ulike verdiene av skjæreratene i armer versus ben. Dette støttes av studie 6 som mener at diameterforskjellen på a. brachialis og a. femoralis er den mest sannsynlige årsaken til forskjellen i skjærerater (42).

Når det gjelder blodstrømshastigheten er den dessverre kun oppgitt i studie 1 og 4 og det er derfor vanskelig å trekke ut tydelige mønstre fra denne parameteren. I studie 1 var blodstrømshastigheten større i a. femoralis sammenlignet med a. brachialis ($\sim 7,5$ cm/s mot $\sim 6,0$ cm/s), mens i studie 4 var hastigheten større i a. brachialis sammenlignet med a. poplitea (8,7 cm/s mot 5,5 cm/s). Basert på disse to studiene kan det derfor se ut til at blodstrømshastigheten avtar jo lengre perifert i (under)-ekstremiteten man kommer. I teorien

kan man tenke seg at jo lengre perifert i kartreet man kommer vil forgreningene, og dermed det totale tverrsnittsarealet øke. Dette vil nødvendigvis gi lavere blodstrømhastighet perifert. Likevel er spørsmålet om denne reduksjonen i blodstrømhastighet er så markant fra a. femoralis til a. poplitea som ligger relativt nær hverandre og ikke har mange forgreninger mellom seg. I tillegg vil det være mange usikkerhetselementer med tanke på å sammenligne ultralydmålinger av blodstrømhastighet i ulike studier med ulike mennesker og litt forskjellige testprosedyrer. På dette grunnlaget er det derfor usikkert hvilken betydning blodstrømhastigheten i de respektive arteriene har å si for skjæreraten. Det faktum at blodstrømhastigheten og diameteren også påvirker hverandre, gjør det også vanskelig å vurdere disse komponentenes betydning separat. Dette blir også diskutert i avsnittet om endotelfunksjonen.

En studie som resultatmessig skilte seg ut, var studie 3. Her fant man ingen forskjell i skjæreratene mellom a. brachialis og a. femoralis. Denne studien hadde også sammenlignet grupper med økende grad av kardiovaskulære risikofaktorer og det ble heller ikke sett noen forskjell mellom ben og armers skjærerate med økende risikoprofil. Her er det mulig at denne studiens resultater avviker fra de andre studiene på grunn av metodiske forskjeller. Studie 3 har beregnet skjærekrefter ved hjelp av MRA. Disse beregningene og målingene vil dermed naturlig nok være basert på en annen teknologi og fremgangsmåte enn studiene som har brukt ultralyd. På grunn av denne oppgavens omfang har vi ikke kunne satt oss inn i alle detaljene rundt beregninger av skjærerater med MRA, og hvordan dette kan slå ut forskjellig fra beregninger med ultralyd. Samtidig har vi sett at studie 6 også har brukt MRA til beregning av skjærerater. Denne studiens resultater er i samsvar med de øvrige som har funnet signifikant høyere skjærerater i armene versus bena. Samme studie beskriver selv i sin diskusjon at målinger av både blodstrøm og kardiameter vil avhengig av metode, kunne variere betydelig. Spesielt kan forskjellene i målte skjærerater bli relativt store ved målinger med henholdsvis ultralyd og MRA. Dette kan blant annet skyldes antall målepunkter man gjør i analysene. Likeså kan det også være forskjell mellom skjærerater i MRA studier da MR teknologien har utviklet seg mye og forbedret måle metodene med tiden (42).

Kjønn og alder:

I de 5 studiene som har sammenlignet skjærerater har studie 1, 3 og 6 hatt både kvinner og menn som studiedeltakere, mens studie 2 har utelukkende undersøkt kvinner, og studie 4 har kun undersøkt menn. Begge studiene som kun har undersøkt det ene kjønn har begge funnet signifikante forskjeller i skjæreraten mellom arteriene i armer og ben. Vi har heller ikke funnet noen forskjell på resultatene hos mennene og kvinnene i de studiene som har undersøkt begge kjønnene. Ut ifra det lille forskningsmaterialet vi har analysert, kan det derfor se ut til at forskjellene i skjæreraten mellom armer og ben ikke er kjønnsavhengig. Ingen av studiene har dog hatt som hovedmål å sammenligne kjønnsforskjeller i skjærateverdier i armer og ben, så vi kan ikke trekke noen slutninger ut fra disse resultatene. Det har vært sett forskjeller i skjærerater mellom kvinner og menn i distale del av a. femoralis, hvorav menn hadde vesentlig lavere skjærate enn kvinner. Dette ble assosiert med ulik geometri av arteriene hos kvinner og menn, ved at a. femoralis var mer kurvet hos mennene enn hos kvinnene. Dette ble igjen satt i sammenheng med at menn hadde en annen kroppssammensetning enn kvinnene (51). Det er derfor ikke utenkelig at kjønn spiller en rolle i størrelsen på skjæratene både i armer og i ben.

Studie 2 har også sammenlignet eldre- versus yngre kvinner. Begge aldersgruppene var i utgangspunktet friske. Heller ikke her så man noen forskjell i skjærerater i arteriene i armer og ben, når man sammenlignet yngre og eldre friske deltakere.

Ulike metoder og absolutte verdier gjør sammenligningen vanskelig:

Selv om hovedparten av studiene viser en tendens til at skjæratene er større i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis eller a. poplitea i samme individ, er det flere faktorer som gjør sammenligningen mellom studiene vanskelig. Vi har allerede vært inne på at studiene har brukt relativt forskjellige metoder for å måle de aktuelle skjæratene. Vi ser også at de absolutte verdiene av skjæratene som er oppgitt, er temmelig forskjellige. For eksempel varierer de gjennomsnittlige skjærateverdiene fra $\sim 75 \text{ s}^{-1}$ i studie 1 til 424 s^{-1} i studie 3 for målinger av a. brachialis gjort i liggende. Tilsvarende har de samme studiene en spredning fra $\sim 50 \text{ s}^{-1}$ i studie 1 og 429 s^{-1} i studie 3 for skjæratene i a. femoralis. Dette kan ha sin årsak i ulike

teknikker for måling, hvor studie 1 har brukt ultralyd mens studie 3 har brukt MRA. Ved nærmere analyse av hvordan studiene har målt blodstrøms hastighet og diameter, la vi merke til at studie 3 har målt disse parameterne i systolisk fase av hjertekontraksjonen, mens studie 1 har tatt gjennomsnittsverdier fra systolisk og diastolisk fase. Dette kan tenkes å ha innvirkning på skjærateverdiene, spesielt for blodstrøms hastigheten som mest sannsynlig vil akselereres i systolisk fase. Kanskje kan dette også være en forklaring på hvorfor studie 3 avviker resultatmessig fra de andre studiene med tanke på skjærateverdiene. Også studie 6 har benyttet gjennomsnittsverdier fra systolisk og diastolisk fase, mens studie 4 som har de laveste absolutte skjærateverdiene, har målt parameterne i endediastolisk fase. Studie 6 skriver i sin diskusjon at en mulig årsak til forskjellige absolutte skjærateverdier mellom deres MR baserte målinger, og andre studiers ultralydbaserte resultater, kan skyldes at ultralydstudiene har hatt færre målepunkter for blodstrøms hastighet, enn det som kan måles med MR (42). Det kan også tenkes at målinger med forskjellige apparater, på ulike mennesker og ulike ytre omstendigheter som stress og temperatur kan innvirke på de absolutte verdiene som blir målt. Uansett hva som ligger bak den store spredningen i absoluttverdier for skjærateverdiene, har denne variasjonen gjort det vanskelig å sammenligne verdier mellom de ulike studiene. Vi har derfor forholdt oss mest til hvilke forskjeller de enkelte studiene har av gjennomsnittsverdier for armer og ben, da disse verdiene er målt under samme omstendigheter, samme person og med samme metode.

Endotelfunksjon og FMD:

Studie 2, 3, 4 og 5 har forsøkt å vurdere endotelfunksjonen i armer og ben. Studie 2 har sammenlignet flow-mediert dilatasjon (FMD) i a. brachialis og a. poplitea hos unge og eldre friske kvinner. Studie 3 har undersøkt om det er forskjell i arterienes reaktivitet på ulike stimuli i armer og ben, ved økende grad av etablerte systemiske risikofaktorer, mens studie 4 har sett på forskjeller i FMD i a. brachialis og a. poplitea hos unge friske menn. Studie 5 har sammenlignet endringer i blodstrøm i a. brachialis og a. femoralis hos unge friske menn, ved hyperemisk dilatasjon og infusjon av vasodilaterende substanser.

Studie 2 viste en signifikant forskjell i FMD mellom a. brachialis og a. poplitea i sin populasjon. Når studien normaliserte for de ulike skjærateverdiene i de to arteriene, var ikke forskjellene

signifikante lenger. FMD var 50-60% større hos unge kvinner enn eldre kvinner i *både* a. brachialis og a. poplitea. Etter inntak av nitroglycerin, fant studien ingen forskjell i dilatasjon av a. brachialis og a. poplitea innad i gruppene, men dilatasjonen var signifikant større hos yngre sammenlignet med eldre. Studie 4 fant større FMD i a. brachialis sammenlignet med a. poplitea med denne forskjellen var ikke signifikant. I likhet med studie 2, normaliserte også studie 4 FMD mot skjæreraten. Etter normaliseringen fant studie 4 at FMD var betydelig større i a. poplitea, sammenlignet med a. brachialis.

Studie 3 har i tillegg til å måle utgangsverdier av skjærerater, undersøkt hyperemiske skjærerater postokklusivt i a. brachialis og a. femoralis i de tre gruppene med økende kardiovaskulær risikoprofil. Hyperemisk skjæerate var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene for a. brachialis. For a. femoralis, var hyperemisk skjæerate signifikant lavere for eldre syke sammenlignet med eldre friske, og signifikant lavere for eldre friske sammenlignet med yngre friske. Studien fant tilsvarende forskjeller i endring av skjæerate fra utgangsverdiene til hyperemiske verdier mellom a. brachialis og a. femoralis i de ulike gruppene.

Der studie 2 og 4 har forsøkt å bruke standardiserte metoder for måling av FMD, har studie 5 brukt en annen metode for å skape endotelets hyperemiske reaksjon. Blant annet har studien okkludert blodkarene i 10 minutter, mot 5 minutter i standard prosedyre. Blodstrømmen gjennom benet var betraktelig større enn i armen både før og etter okklusjon. Den *relative* økningen i blodstrøm derimot, var betydelig større i armen enn i benet. Den andre delen av studien baserte seg på målinger av blodstrøm etter infusjon av både endotelavhengige- og endoteluavhengige vasodilaterende substanser. Resultatet av dette var også en relativt større blodstrøm gjennom armen enn benet.

Endotelets sensitivitet og i armer og ben:

Tidligere har vi sett at økte skjærekrefter på endotelet fører til vasodilatasjon. Som diskutert over har studie 1, 2, 4 og 6 funnet større utgangsverdier av skjæerate i armene enn i bena. Dersom blodkardilatasjonen er proporsjonal med den økte stimulusen fra skjæreraten, finner vi

en mulig forklaring på hvorfor FMD er høyere i armene enn i bena i studie 2. Dette kan understøttes av studie 4 som også finner en større FMD i armene, sammenlignet med bena, dog ikke signifikant. Noe vi finner interessant i studie 2 og 4 er at når FMD normaliseres for skjæreraten, er ikke FMD større i armene enn i bena. Studie 4 viser til og med en betraktelig større dilatasjon i bena sammenlignet med armene etter normaliseringen. Slik vi tolker disse resultatene kan det se ut til at endotelet i a. brachialis ikke reagerer sterkere på et *likt* skjærestimulus, sammenlignet med a. femoralis. Dette kan indikere at endotelets sensitivitet i de to arteriene er relativt likt. Studie 4 kan til og med peke i retning av at sensitiviteten er større i benas endotel, sammenlignet med armenes endotel.

Både studie 3 og 5 viser at a. brachialis oppnår en større relativ postokklusiv hyperemisk vasoreaksjon sammenlignet med a. femoralis. Studie 3 fant at hyperemisk skjæerate var lavere i bena sammenlignet med armene, og at denne forskjellen økte jo eldre og sykere studiedeltakerne var. I studie 5 økte den postokklusive blodstrømmen i a. brachialis betydelig mer fra utgangsverdiene preokklusivt sammenlignet med a. femoralis. Begge disse studiene har brukt ulike postokklusive parametere sammenlignet med studie 2 og 4 og tolkningen av dette har derfor vært utfordrende for oss. Vår tolkning av studie 3 og 5 sine resultater er at a. brachialis øker sin blodstrøm relativt mer postokklusivt sammenlignet med a. femoralis, og at denne forskjellen forsterkes med økende risikofaktorer jf. studie 3. Denne reaktiviteten kan tenkes å skyldes økt relativ dilatasjon av armarterien. Siden denne studien har brukt andre parametere, er vi noe usikre på hvordan dette skal sammenlignes opp mot de normaliserte verdiene i studie 2 og 4. I studie 5 ser det ut til at den økte vasoreaktiviteten i a. brachialis ikke er normalisert for skjæreraten, da denne studien ikke har målt denne parameteren hverken før eller etter okklusjon.

Studie 5 har i tillegg undersøkt responsen til de nevnte arteriene ved infusjon av både endotelavhengige og endoteluavhengige vasodilatorer. I begge tilfeller økte dilatasjonen og blodstrømmen betraktelig mer i a. brachialis, sammenlignet med a. femoralis. Disse resultatene kan peke i retning av at endotelet og karveggen for øvrig er mer sensitivt for stimuli i armene enn i bena. Dette er således motstridende til våre tolkninger fra resultatene i studie 2 og 4.

På grunn av at resultatene i studie 2-5 har vært vanskelige å sammenligne på grunn av ulike parametere, er ikke sikkert det er mulig å trekke så mange konklusjoner ut fra denne sammenligningen. Likevel synes vi resultatene trekker oss mot to mulige fortolkninger. For det første kan det se ut til at det er de høyere skjæreratene i armene som gir større vasoreaktivitet/dilatasjon her, sammenlignet med bena. For det andre virker det som at studiene har motstridende resultater når det kommer til endotelets sensitivitet for *like* stimuli i henholdsvis armer og ben.

Vurdering av studienes målemetode for FMD:

Vi må være kritiske når det gjelder å trekke konklusjoner selv om samme målemetode er brukt i ulike studier. Selv om FMD er en enkel, non-invasiv, og relativt lett tilgjengelig målemetode kan det ofte gi stor spredning av resultater selv innenfor samme populasjon (43).

Som nevnt under teorien om FMD, er det flere mulige feilkilder ved denne målemetoden som må tas i betraktning. Av studiene vi har sett på, har studie 2, 4 og 5 brukt ultralydmålinger, mens studie 3 har målt sine parametere med MR. En mulig feilkilde ved ultralydmålinger er vinklingen av ultralydproben. Studie 2 har brukt samme ultralydprobe i en vinkel på 68 grader ved måling av både diameter og blodstrømhastighet. I følge Thijssen et al. (2011), kan en vinkel større enn 60 grader føre til underestimering av blodstrømhastigheten (43) og dette kan være en mulig svakhet for denne studiens resultater. Studie 4 har på sin side, har målt diameteren med perpendikulært rettet ultralydprobe, mens blodstrømhastigheten ble målt med en ultralydprobe plassert mer distalt, vinklet 60 grader. På den ene siden kan dette sees på som en styrke, fordi målingen av diameteren blir god. Samtidig kan det være en svakhet at det måles på forskjellige steder av blodåren. Selv om det kan tenkes at forskjellene i blodstrømhastighetene er små, måles vasodilatasjonen på et sted der denne hastigheten er teoretisk ukjent. Studie 5 har i sine målinger av blodstrømhastigheten benyttet seg av en vinkel under 60 grader. Det er dog ikke presisert hvilke grader det er snakk om. Der studie 2 og 4 har vært konsekvente på å ha så nøyaktig vinkel som mulig for hver måling, er ikke dette oppgitt i metoden til studie 5, og dette kan være en mulig unøyaktighet som kan påvirke resultatet.

Hvor man plasserer mansjetten, og hvor lenge mansjetten okkluderer karene, er viktig når man undersøker FMD. Samtlige studier som har brukt ultralyd i sine målinger og beregninger, har plassert ultralydproben proksimalt for mansjetten, både i armer og ben. Dette er en styrke for alle studiene. I følge Tschovsky and Pyke (2005) vil en okklusjon gjort proksimalt i forhold til målepunktet, kunne gi avvikende resultater da måleområdet også blir utsatt for iskemi. Dette kan føre til at den påfølgende postokklusive vasodilatasjonen ikke i bare utløses av NO, men også andre vasodilaterende substanser. Det har derfor vært stilt spørsmål om denne dilatasjonen speiler endotelets funksjon i like stor grad som okkludering i 5 minutter, da sistnevnte hevdes å gi større grad av NO-mediert dilatasjon (44). Studie 2, 3 og 4 har gjort målinger etter 5 minutters okklusjon, mens studie 5 har okkludert blodkarene i 10 minutter. At studie 2, 3 og 4 har okkludert i 5 minutter gir oss således et godt grunnlag for å sammenligne studiene basert på endotelfunksjonen. Derimot vil studie 5, som har brukt en okklusjonstid på 10 minutter, muligens ha målt andre ikke-endotel-medierte vasodilaterende faktorer. Dette kan gjøre sammenligningsgrunnlaget med de andre studiene svakere.

En annen variabel i FMD-målingene som kan diskuteres er tiden studiene målte diameteren etter okklusjon. Thijssen et al. (2011) peker på at den største postokklusive diameteren i bena, gjerne observeres senere enn i armene (43). Studie 2 og 4 har målt diameteren i armene og bena i 180 sekunder postokklusivt. Dersom det faktisk viser seg at den største diameteren kan observeres senere i bena enn i armene, kan relativt kortere måletider i bena påvirke resultatene. Likevel har forskningen vist at den største diameteren oftest kan måles innen 120 sekunder postokklusivt (43). Derfor vil målelengden mest sannsynlig ikke ha påvirket resultatene i stor grad.

Vi ønsker også å trekke fram det sympatiske nervesystemet som en mulig faktor som kan påvirke resultatene. Å totalokkludere en arterie i mange minutter slik at vev blir iskemisk vil mest sannsynlig kunne gi testpersonen smerter og en stressrespons med påfølgende sympatisk aktivering. Sympatisk aktivering kan gi endringer i både perifer motstand og blodgjennomstrømning, og kan derfor sannsynligvis innvirke på resultatene ved undersøkelse

av FMD. Dette støttes av en studie av Gundersen et al. (2019), hvor man så at FMD i a. brachialis ble redusert ved stimulering av det sympatiske nervesystemet, ved å utsette ekstremiteten for isvann (52). Studiene vi har analysert har forsøkt å legge til rette for minst mulig stress, med rolige og tempererte omgivelser, og vi har ingen indikasjoner på at dette har påvirket resultatene i stor grad. Likevel er det viktig å ha dette i tankene i vurderingen av resultatene.

Generelle betraktninger rundt studienes generaliserbarhet:

Studiedeltakere:

Antall studiedeltakere varierte fra 82 personer i studie 3, til 8 personer i studie 5. Studie 1, 2, 4 og 6 hadde mellom 12 og 28 studiedeltakere i sine studier. I studie 3 ble de 82 deltakerne delt i tre grupper etter alder og risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer, og studie 2 hadde to grupper delt etter alder. Vi vurderer det relativt lave antallet deltakere som en svakhet for studienes generaliserbarhet. Målinger av skjærerater og endotelfunksjonen, både med ultralyd og MR, virker å være relativt ressurskrevende i seg selv, med både forberedelser og selve prosedyren, samt utregninger og annet etterarbeid. I tillegg har alle studiene gjort grundige preundersøkelser av deltakerne for å forsikre seg at de oppfylte de helsemessige inklusjonskriteriene. Vi har derfor forståelse for at studiene har et begrenset antall deltakere selv om flere personer hadde gitt større muligheter for å trekke slutninger. Samtidig ser vi det som en styrke at studiene har brukt tid og ressurser på å gjøre gode vurderinger av de enkelte deltakerne, selv om dette kanskje går på bekostning av antallet studiedeltakere.

Vi har tidligere diskutert at studiene har hatt noe ulik kjønnsfordeling uten at vi kan se at dette har hatt store innvirkninger på resultatet. Det har også vært trukket frem at alder ikke ser ut til å påvirke forskjellen i skjærerater mellom armer og ben, men har en påvirkning på endotelfunksjonen hvor eldre personer har redusert endotelfunksjon i forhold til yngre. Også personer med økende grad av risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer har redusert endotelfunksjon sammenlignet med personer uten risikofaktorer. Alder og risikofaktorer henger også sammen da alder i seg selv er en risikofaktor. Disse faktorene er interessante fordi aterosklerose har som vi har sett tidligere, en snikende debut, som kan starte helt ned i

barneårene. Hemodynamikk og målinger av hemodynamiske parametere vil naturlig nok være påvirket av blodårenes helse. Begynnende aterogenese med påfølgende stivere karvegg og/eller snevrere karlumen, kan selv uten symptomer, gi endringer i resultatene av målingene. Gallo et al. (2018) argumenterer for at dette er en utfordring i studier av endotelial funksjon og måling av skjærekrefter. Dersom for eksempel blodkaret som måles allerede er fortykket grunnet tidlige aterogenetiske forandringer, vil dette påvirke både de målte skjæreratene, samt den målte flow-medierte dilatasjonen. Siden aterogenesen starter til ulik tid hos ulike personer vil man derfor forvente at hemodynamiske målinger kan bli utført på forskjellige stadier av den aterogenetiske prosessen hos de ulike forsøkspersonene (31). Denne faktoren kan gjøre det vanskelig å sikre seg 100% likhet mellom studiedeltakerne. Samtlige studier har brukt studiedeltakere i ung alder (ca. 20-30 års alder) hvor inklusjonskriteriene blant annet var fravær av konkrete risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer, samt fravær av symptomer eller objektive tegn på perifer arteriell sykdom. Blant annet har det blitt undersøkt og utelukket hvorvidt deltakerne har systemiske risikofaktorer som høyt blodtrykk, diabetes, hyperkolesterolemi og hyperlipedemi, samt overvekt og røyking. Deltakerne skulle heller ikke bruke medisiner mot aktuelle risikofaktorer. I studie 3, som så på skjærerater og endotelfunksjonen ved økende risikofaktorer, hadde gruppene naturlig nok ulike risikoprofiler. Studie 6 har også undersøkt testdeltakernes blodkarstatus med MR i forsøk på å sikre seg mot eventuell tidlig patologi. Basert på studienes relativt grundige preundersøkelser og inklusjonskriterier, samt deltakernes unge alder, tenker vi at studiene har gjort mye for å sikre lik blodkarstatus hos studiedeltakerne. Dette ser vi som en styrke for studiene.

Er blodårene som er sammenlignet representative?

Studiene i denne oversikten har sammenlignet enten a. femoralis eller a. poplitea, med a. brachialis. Vi har allerede vært inne på at de ulike diameterene i disse blodårene kan påvirke hemodynamiske målinger. Vi har tidligere sett at aterosklerotiske plakk ofte dannes i proksimale deler av underekstremitetene fra a. iliaca communis til a.femoralis, men også distale lesjoner er vanlig, spesielt hos diabetikere. I overekstremitetene er også lesjoner vanligst proksimalt i truncus brachiocephalicus og a. subclavia, mens a. brachialis og mer distale arterier virker å være spart. A. brachialis og a. femoralis ligger anatomisk sett i tilsvarende område av

ekstremiteten og også a. poplitea vil geografisk ligge i tilsvarende område, dog noe lenger perifert. Denne oppgaven har som mål å svare på *hvorfor* det er forskjellig aterosklerotisk distribusjon i over- og underekstremitetene. Vi tenker derfor at det er viktig at tilsvarende anatomisk plasserte arterier sammenlignes, til tross for at dimensjonene er forskjellige. Vi savner likevel å finne studier som har sammenlignet andre tilsvarende arterier i ekstremitetene, for eksempel a. subclavia og a. iliaca eksterna. Uten at vi vet dette med sikkerhet kan vi tenke oss at måling av FMD og skjærerater i proksimale arterier er metodisk sett vanskelig å undersøke, sammenlignet med distale arterier. En slik sammenligning kunne styrket mulighetene for å generalisere resultatene og trekke tydeligere konklusjoner.

Veien fra studier til aterosklerose i armer og ben - hvilke slutninger kan vi trekke?:

Gjennom arbeidet med denne oppgaven har vi erfart at aterosklerosens patofysiologi og etiologi er et stort felt med mye forskningsmateriale. Likevel har det vært utfordrende å finne studier som kan hjelpe oss å svare på problemstillingen vår. De inkluderte studiene har i tillegg undersøkt en relativt ensidig del av den komplekse etiologien til aterosklerose, der hemodynamiske faktorer har vært i fokus. Vi skal uansett forsøke å lande noen potensielle slutninger og vurdere alternative hypoteser.

Kan skjærekrefter og blodtrykket gi oss svar?

Basert på studienes resultater ser vi en tendens til at skjæreratene er relativt høyere i a. brachialis sammenlignet med a. femoralis og a. poplitea. De studiene som har vurdert oscillatoriske blodstrømmer har sett en tendens til at disse er høyere i a. femoralis sammenlignet med a. brachialis. Når det gjelder endotelfunksjonen sammenlignet i armer og ben ved ulike dilatasjonsstimuli, er det større spredning i resultatene. Vi finner motstridende resultater hva angår endotelets reaksjon på *like* dilatasjonstimuli mellom armene og bena. Derimot kan det se ut til at studiene er mer samstemte på at *høyere* skjærerater i armene induserer en sterkere vasodilaterende respons sammenlignet med bena.

Vi har gjennomgått mye forskning hva angår skjærekrefter og hvordan dette påvirker aterogenesen. Forskningen har vist at aterosklerose ofte dannes i områder med lave- og

oscillatoriske skjærekrefter og at dette gjerne korrelerer med kardelinger, kurver og bifurkaturer. Vi synes derfor det er interessant at skjæreratene målt i våre studier, er signifikant høyere i armene sammenlignet med bena, på tross av at de er målt i relativt rette partier av blodkarene. Siden vi her opererer med skjærerater og ikke har kjennskap til blodets viskositet, er det vanskelig å sette eksakte mål på hva disse verdiene ville vært ved konvertering til skjærekrefter. Derfor har vi som tidligere nevnt lagt mer vekt på *forskjellen i skjærerater* ved sammenligning av armer og ben, enn *de absolutte skjæerateverdiene*. Vi stiller oss derfor spørsmålet om den økte skjæreraten i armene gjør at blodkarene her får en kraftigere stimulering av endotelcellenes mekanosensorer sammenlignet med bena. Denne økte stimuleringen vil via sine signalveier kanskje kunne gi en økt relativ produksjon av ateroprotektive molekyler. På denne måten kan det tenkes at arteriene i armene “beskyttes” mer for dannelse av aterosklerotiske lesjoner ved å bedre ivareta endotelfunksjonen, sammenlignet med bena.

Vi har ikke funnet konklusive forklaringer på hvorfor skjæreratene eventuelt kan være høyere i armene enn i bena. Basert på studiene vi har gjennomgått, og litteratur vi har lest, kan mindre diameter i arteriene i armene, samt økt hydrostatisk trykk i bena med påfølgende økt perifer motstand, være to mulige forklaringer. Vi har også forsøkt å finne dokumentasjon på om det er avgjørende forskjeller i kartreanatomien i armer og ben som kan forklare hvorfor skjærekreftene er ulike i relativt rette partier. Dette vil for eksempel være om arteriene i armene og bena har ulike grader av kurver. I den tidligere nevnte studien til Wood et al. (2006) så de at menn hadde mer kurvet a. femoralis sammenlignet med kvinner, samtidig som de hadde mer aterosklerose i samme område. Studien hypotetiserte derfor om relativt rette områder av kartreet utsettes for ulik grad av skjærekrefter grunnet forskjeller i kurvaturer (51). Vi har ikke klart å finne litteratur som sammenligner karanatomien, spesielt med tanke på kurver, i arteriene i armer og ben. Dette kan muligens være et felt for videre forskning.

Vi kommer ikke utenom en diskusjon av blodtrykkets påvirkning av aterogenesen i armer og ben. Studie 1 som tok blodtrykket i betraktning, så at det var en tendens til at skjæreratene ble redusert i bena ved forflytning fra liggende til stående stilling, mest sannsynlig grunnet økt trykk i benarteriene. Vi har også sett i teorien vår at forskning har vist klare sammenhenger

mellom økt blodtrykk og økt dannelse av aterosklerose. På samme måte som ved lave- og oscillatoriske skjærekrefter kan dette skyldes at trykkøkningen gir endringer i endotelcellene slik at endotelet blir mer dysfunksjonelt. Selv om ingen av studiene har gjort direkte undersøkelser av blodtrykkets påvirkning på aterogenesen i armer og ben, tenker vi at forskjellene i blodtrykket mellom ekstremitene har sin plass i en mulig forklaringsmodell på vår problemstilling. En artikkel vi synes er interessant i denne sammenhengen, er Newcomer et al. (2007) sin studie hvor de undersøkte endotelfunksjonen i forbena og bakbena på griser. Ved hjelp av farmakologiske vasodilaterende medikamenter forsøkte de å se om det var forskjell på vasoreaktiviteten i de respektive ekstremitetene. Studien konkluderte med at responsen var lik i forbena og bakbena, både på endotelavhengige og endotel-uavhengige stimuli. Forfatterne av studien pekte på at dette kan skyldes lik hydrostatisk påvirkning på grisenes fire lemmer (53). Disse observasjonene kan derfor støtte hypotesen om at ulikt blodtrykk i ekstremitetene i oppreist stilling kan påvirke karenes endotelfunksjon.

Aterosklerosens etiologi er sammensatt:

At hemodynamiske faktorer spiller en viktig rolle i aterogenesen er det god evidens for. I en oversiktsartikkel til VanderLaan et al. (2003), trekkes det frem at hemodynamiske krefter også spiller en stor rolle for lokaliseringen av aterosklerotiske lesjoner, men at disse kreftene ikke i seg selv er *ansvarlige* for dem (54). Vi har tidligere vært inne på at aterogenesen oppstår i et samspill mellom blodkarveggen, systemiske risikofaktorer og hemodynamiske krefter. Vi ser derfor for oss at den ulike distribusjonen av aterosklerotiske plakk kan forårsakes av at enkelte områder er mer sårbare for påvirkning av systemiske risikofaktorer. Denne sårbarheten kan skyldes lokale påførte hemodynamiske krefter, for eksempel lave- eller oscillatoriske skjærekrefter eller økt blodtrykk. I tillegg kan det tenkes at genetiske variasjoner i karveggenes fysiologi og anatomi kan bidra til forskjellig sårbarhet, både mellom individer, og mellom ulike deler av kartreet hos samme individ. Som nevnt tidligere vil denne sårbarheten mest sannsynlig innebære utvikling av et dysfunksjonelt endotel, med økt permeabilitet, mindre vasoreaktivitet og økt inflammasjonstendens. Når det gjelder den ulike distribusjonen av aterosklerose i armer og ben kan det derfor tenkes at dersom bena er utsatt for lavere skjærekrefter, mer

oscillatoriske blodstrømmer og høyere blodtrykk, kan benarteriene utvikle en større sårbarhet sammenlignet med armene med påfølgende økt aterosklerose.

Dersom vår hypotese om benarterienes økte sårbarhet viser seg å ha medhold, vil vi også vise til mulige praktiske implikasjoner knyttet til dette. Endotelial dysfunksjon har vist seg gjennom forskning å kunne være reversibel (28). Likevel er mesteparten av dagens medisiner for aterosklerose rettet mot systemiske risikofaktorer. Kanskje bør fremtidens forskning på medisiner i større grad fokusere på endotelcellenes funksjon. Mulige medisiner bør kanskje bygge i enda større grad på direkte effekter av endotelet gjennom fremming av ateroprotektive mekanismer og blokkering av aterosklerotiske mekanismer.

Finnes det andre mulige forklaringer?

Med tanke på at vi har funnet relativt få studier med et lite antall studiedeltakere, og at studiene til dels har brukt forskjellige utfallsmål og målemetoder, er det likevel ikke mulig å konkludere med sikkerhet hva den ulike fordelingen skyldes. Som vi tidligere har vært inne på, har studiene også undersøkt en relativt liten del av mulige årsaksforklaringer i vår problemstilling. Ved gjennomgang av litteraturen har vi kommet over noen interessante teorier som kunne vært av interesse å undersøke videre med tanke på problemstillingen vår. Blant annet har det vært spekulert i om lamina elastica interna (LEI) kan spille en viktig rolle i aterosklerosen ved å fungere som et skjold mot akkumulering av lipider. Ifølge Pescetelli et al. (2015) har forskning vist mulige korrelasjoner mellom områder av koronararteriene og a. carotis interna hvor LEI er fraværende, og økt dannelse av aterosklerotiske plakker i samme områder. Artikkelen trekker videre frem at dette også kan være en del av forklaringen på at a. thoracica interna holdes åpen lenger enn vena saphena i bypassoperasjoner, da sistnevnte mangler en tydelig definert lamina elastica interna (22). Vi har ikke funnet artikler som ser på forskjellene i LEI i arteriene i armer og ben, og har heller ikke funnet teori som tilsier at denne elastiske membranen er forskjellig i de store elastiske og muskulære arteriene i ekstremitetene. Likevel kan dette være en interessant teori vi tenker kunne vært spennende å utforske.

Et annet spørsmål vi har stilt oss rundt problemstillingen vår, er om det kan være forhold rundt de to kargebetene i armer og ben som gjør at *symptomene* på eventuelle aterosklerotiske lesjoner blir ulike. Vi har blant annet vært inne på om kollateralnettverket i armer og ben kan være forskjellige. slik at en eventuell forsnævring forårsaket av aterosklerose, likevel får mindre symptomatiske konsekvenser grunnet kollateralforsyning. Kan det for eksempel tenkes at kollateralnettverket rundt skulderen er bedre og mer effektivt enn tilsvarende nettverk i bena og at dette gir mindre plager fra lesjoner? Vi har tidligere i oppgaven sett av kollateraldannelse har vært gjenstand for forskning når det kommer til effekter av trening, og også i forhold til økte skjærekrefter som har vist å kunne øke kollateraldannelse. Man har også sett at diabetes reduserer blodkarenes evne til å danne kollateraler og at dette kan være en forklaring på denne gruppens dårlige prognoser ved perifer arteriell sykdom (19). Vi har likevel ikke klart å finne studier som har undersøkt og sammenlignet kollateralnettverket i armer og ben kvalitativt eller kvantitativt eller i relasjon til aterosklerose. Også her vil det være rom for mye interessant forskning.

Konklusjon:

Gjennom arbeidet med denne oppgaven har vi forsøkt å svare på følgende problemstilling;

“Hvorfor er arteriene i overekstremitetene mindre utsatt for aterosklerose sammenlignet med tilsvarende arterier i underekstremitetene?”

Ved gjennomgang av de seks inkluderte studiene viser resultatene en tendens til at det er høyere skjærekrefter i arteriene i armene sammenlignet med arteriene i bena. Sammen med økte oscillatoriske blodstrømmer og økt blodtrykk i benarteriene, kan dette tenkes å gi en økt endotelial sårbarhet for påvirkning av systemiske risikofaktorer for aterosklerose i bena sammenlignet med armene. Dette kan være en mulig årsaksfaktor til den ulike fordelingen av aterosklerose mellom armer og ben.

Etiologien bak aterosklerose er et omfattende tema og mengden litteratur hvor det sammenlignes årsaker til aterosklerose i arm- og benarterier, har vært relativt begrenset. I tillegg har studiene vi gjennomgikk hatt relativt få studiedeltakere, og brukt noe forskjellige metoder. For å komme nærmere svaret på denne problemstillingen trengs det derfor mer forskning.

Litteraturliste:

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internett]. Geneva: World Health Organization; 11. juni 2021 [oppdatert 11. juni 2021; hentet 06. januar 2024]. Tilgjengelig fra: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)?fbclid=IwAR0okEyka8CwAz1BwgbzirlosBm72I8tB43uRSbC2rkr4zkJ9aLOUxO3yHA](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)?fbclid=IwAR0okEyka8CwAz1BwgbzirlosBm72I8tB43uRSbC2rkr4zkJ9aLOUxO3yHA).
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Robbins Basic Pathology. 10. utg. Philadelphia: Elsevier; 2018.
3. Geneser FE. Histologi - På molekylærbiologisk grunnlag. 1. utg. Danmark: Munksgaard; 2007.
4. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11. utg. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
5. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG. Menneskekroppen – Fysiologi og anatomi. 2. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2006.
6. Dahl HA, Rinvik E. Menneskets funksjonelle anatomi. 3. utg. Oslo: Cappelen Damm AS; 2012.
7. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Atlas of Anatomy. 3. utg. New York: Thieme; 2021.
8. Lorbeer R, Grotz A, Dorr M, Volzke H, Lieb W, Kuhm JP, et al. Reference values of vessel diameters, stenosis prevalence, and arterial variations of the lower limb arteries in a male population sample using contrast-enhanced MR angiography. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197559.
9. Shah PS, Gates JD. Overview of upper extremity ischemia [Internett]. *Wolters Kluwer*; 2022 [hentet 16. desember 2023]. Tilgjengelig fra <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-upper-extremity-ischemia/print>.

10. Jordan JA, Burns B. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Hip Arteries. [Internet] Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; Juli 24, 2023.
11. Jetwah B, Sharma R, Tanner J, Rahimi OB. Collateral circulation of the femoral and genicular systems in human lower limbs is highly uncommon. *J Anat.* 2020;237(4):791-797.
12. Kayashima Y, Maeda-Smithies N. Atherosclerosis in Different Vascular Locations Unbiasedly Approached with Mouse Genetics. *Genes.* 2020;11(12):1427.
13. van Rensburg WJJ. Post-mortem evidence of a diverse distribution pattern of atherosclerosis in the South African population. *Sci Rep.* 2022;12(1):11366.
14. Krittanawong C, Escobar J, Virk HUH, Alam M, Skeik N, Campia U, et al. Non-coronary Atherosclerotic Arterial Disease: Where Are We Now?. *The Am J Med.* 2023;136(11):1063-1069.
15. van der Feen C, Neijens FS, Kanters SDJM, Mali WPTM, Stolk RP, Banga JD. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(5):366-370.
16. He C, Yang J, Li Y, Rong J, Du F, Yang Z, Gu M. Comparison of lower extremity atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients using multidetector computed tomography. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:125.
17. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjork M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
18. Hughes K, Hamdan A, Schermerhorn M, Giordano A, Scovell S, Pomposelli F. Bypass for chronic ischemia of the upper extremity: Results in 20 patients. *J Vasc Surg.* 2007;46(2):303-307.

19. Hoefler IE, den Adel B, Daemen MJAP. Biomechanical factors as triggers of vascular growth. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):276-283.
20. Padilla J, Sheldon R, Sitar DM, Newcomer SC. Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery endothelial function: a limb-specific response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(3):H1103-H1108.
21. Zhang W, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse Effects of Cigarette Smoke on NO Bioavailability. *Hypertension.* 2006;48(2):278-285.
22. Pescetelli I, Zimarino M, Ghirarduzzi A, De Caterina R. Localizing factors in atherosclerosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(12):824-830.
23. Li X, Yang Q, Wang Z, Wei D. Shear Stress in Atherosclerotic Plaque Determination. *DNA Cell Biol.* 2014;33(12):830-838.
24. Rampidis G, Rafailidis V, Kouskouras K, Davidhi A, Papachristodoulou A, Samaras A, et al. Relationship between Coronary Arterial Geometry and the Presence and Extend of Atherosclerotic Plaque Burden: A Review Discussing Methodology and Findings in the Era of Cardiac Computed Tomography Angiography. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2178.
25. Zhou M, Yu Y, Chen R, Liu X, Hu Y, Ma Z, et al. Wall shear stress and its role in atherosclerosis. *Front Cardiovas Med.* 2023;10:1083547.
26. Yurdagul A, Finney A, Woolard MD, Orr AW. The Arterial Microenvironment: The Where and Why of Atherosclerosis. *Biochem J.* 2016;473(10):1281-1295.
27. Peiffer V, Sherwin SJ, Weinberg PD. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):242-250.
28. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636.

29. Kadoguchi T, Horiuchi M, Kinugawa S, Okita K. Heterogeneity in the vasodilatory function of individual extremities. *Vascular*. 2020;28(1):87-95.
30. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005;85(1):9-23.
31. Gallo D, Bijari PB, Morbiducci U, Qiao Y, Xie YJ, Etesami M, et al. Segment-specific associations between local haemodynamic and imaging markers of early atherosclerosis at the carotid artery: an *in vivo* human study. *J R Soc Interface*. 2018;15(147):20180352.
32. Anssari-Benam A, Korakiantis T. Atherosclerotic plaques: Is endothelial shear stress the only factor?. *Med Hypotheses*. 2013;81(2):235-239.
33. Fry DL. Certain histological and chemical responses of the vascular interface to actually induced mechanical stress in the aorta of the dog. *Circ. Res*. 1969;24(1):93-108.
34. Malhotra A, Cohen D, Syms C, Townsend RR. Blood Pressure Changes in the Leg on Standing. *J Clin Hypertens*. 2002;4(5):350-354.
35. Park JK, Jung WB, Yoon, J. Distribution Pattern of Atherosclerosis in the Abdomen and Lower Extremities and Its Association with Clinical and Hematological Factors. *Vas Health Risk Manag*. 2021;17:13-21.
36. Bhattaru A, Rojulpote C, Gonuguntla K, Patil S, Karambelkar P, Vuthaluru K, et al. An understanding of the atherosclerotic molecular calcific heterogeneity between coronary, upper limb, abdominal, and lower extremity arteries as assessed by NaF PET/CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;11(1):40-45.
37. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the Human Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):318-322.

38. Newcomer SC, Sauder CL, Kuipers NT, Laughlin MH, Ray CA. Effects of posture on shear rates in human brachial and superficial femoral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):H1833-H1839.
39. Parker BA, Ridout SJ, Proctor DN. Age and flow-mediated dilation: a comparison of dilatory responsiveness in the brachial and popliteal arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(6):H3043-H3049.
40. Nishiyama SK, Wray DW, Berkstresser K, Ramaswamy M, Richardson RS. Limb-specific differences in flow-mediated dilation: the role of shear rate. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(3):843-851.
41. Silber HA, Lima AC, Bluemke DA, Astor BC, Gupta SN, Foo TK, et al. Arterial Reactivity in Lower Extremities Is Progressively Reduced as Cardiovascular Risk Factors Increase: Comparison With Upper Extremities Using Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(9):939-945.
42. Wu SP, Ringgaard S, Oyre S, Hansen MS, Rasmus S, Pedersen EM. Wall Shear Rates Differ Between the Normal Aortic, Femoral, and Brachial Arteries: An In Vivo MRI Study. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(2):188-193.
43. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2-H12.
44. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005;568(2):357-369.
45. Sandoo A, Kitas GD. A Methodological Approach to Non-invasive Assessments of Vascular Function and Morphology. *J Vis Exp*. 2015;96:52339.

46. Newcomer SC, Leuenberger UA, Hogeman CS, Handly BD, Proctor DN. Different vasodilator responses of human arms and legs. *J Physiol*. 2004;556(3):1001-1011.
47. Chien S. Effects of Disturbed Flow on Endothelial Cells. *Ann Biomed Eng*. 2008;36(4):554-562.
48. Chiu J, Chien S. Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. *Physiol Rev*. 2011;91(1):327-387.
49. Dalland O. Metode og oppgaveskriving. 5. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2012.
50. Pawelczyk JA, Levine BD. Heterogeneous responses of human limbs to infused adrenergic agonists: a gravitational effect?. *J Appl Physiol (1985)*. 2002;92(5):2105-2113.
51. Wood NB, Zhao SZ, Zambanini A, Jackson M, Gedroyc W, Thom SA, et al. Curvature and tortuosity of the superficial femoral artery: a possible risk factor for peripheral arterial disease. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;101(5):1412-1418.
52. Gundersen KM, Nyborg C, Sundby ØH, Hisdal J. The effects of sympathetic activity induced by ice water on blood flow and brachial artery flow-mediated dilatation response in healthy volunteers. *PLoS One*. 2019;14(9):e0219814.
53. Newcomer SC, Taylor JC, Bowless DK, Laughlin MH. Endothelium-dependent and – independent relaxation in the forelimb and hindlimb vasculatures of swine. *Com Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007;148(2):292-300.
54. VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site Specificity of Atherosclerosis: Site-Selective Responses to Atherosclerotic Modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):12-22.

Vedlegg 1:

Søk i Medline via Ovid: Search form

Fremgangsmåte i Mesh

<i>Terminologi</i>	<i>Felles MeSh terminologi</i>
<i>atherogeneses, atherogenesis, atheroscleroses, atherosclerosis</i>	Atherosclerosis
<i>extremities upper, extremity upper limb, upper limbs, membrum superius, upper extremities, upper extremity</i>	Upper extremity
<i>extremities lower, extremity lower limb, lower limbs, lower extremities, lower extremity, membrum inferius.,</i>	Lower extremity
<i>arteries brachial, artery brachial, brachial arteries, brachial artery</i>	Brachial artery
<i>arteries common femoral, arteries femoral, artery common femoral, artery femoral, common femoral arteries, common femoral artery, femoral arteries, femoral arteries common, femoral artery, femoral artery common, arteria poplitea, artery popliteal, popliteal arteries, popliteal artery</i>	Femoral artery or popliteal artery
<i>capillary endothelium, capillary endotheliums, endothelium capillary, endothelium vascular, endotheliums capillary, endotheliums vascular, vascular endotheliums</i>	Endothelium/Vascular
<i>Shear stress, Shear Rate</i>	-

Søk 1:

Søkeord	Treff	+UE	+LE	+UE + LE	Funn	Forfatter(årstall)
Atherosclerosis	151318	102	1126	25	1	Silber et. al. (2007)
Upper extremity	38283					
Lower extremity	65867					

Treff, antall treff på søkeordet for seg selv. **+UE**, antall treff for «Atherosclerosis» kombinert med «Upper extremity». **+LE**, antall treff for «Atherosclerosis» kombinert med «Lower extremity». **+UE + LE**, antall treff for «Atherosclerosis kombinert med «Upper extremity & Lower extremity». **Funn**, antall artikler som, på bakgrunn av tittel og abstract, så ut til å oppfylle inklusjonskriteriene. **Forfatter(årstall)**, navn på forfatter og årstall for publikasjon av aktuelle artikler.

MeSh terminologien ble kombinert med fritekst av selve MeSh undergruppen under søket.

Søk 2,3 og 4:

Søkeord	Treff	+BA	+FA or PA	+BA + FA or PA	Funn	Forfatter(årstall)
Atherosclerosis	151318	1786	1995	82	2	Newcomer et.al. (2008) Silber et. al. (2007)
Brachial artery	15662					

Femoral artery or Popliteal artery	47304					
Endothelium/Vascular	92504	3923	1063	99	1	Parker et.al. (2006)
Shear Stress or Shear Rate	26389	433	401	62	4	Newcomer et.al. (2008) Silber et. al. (2007) Parker et.al. (2006) Wu et.al. (2004)

Treff, antall treff på søkeordet for seg selv. **+BA**, antall treff for søkeordet kombinert med «Brachial artery». **+FA or PA**, antall treff for søkeordet kombinert med «Femoral artery or popliteal artery». **+BA + FA or PA**, antall treff for søkeordet kombinert med «Brachial artery & Femoral artery or Popliteal artery». **Funn**, antall artikler som, på bakgrunn av tittel og abstract, så ut til å oppfylle inklusjonskriteriene. **Forfatter(årstall)**, navn på forfatter og årstall for publikasjon av aktuelle artikler.

MeSh terminologien ble kombinert med fritekst av selve MeSh undergruppen under søket.

Søk i EMBASE via Ovid: Search form

Fremgangsmåte i emtree

<i>Terminologi</i>	<i>Felles emtree terminologi</i>
<i>atherosclerotic disease, atherosclerosis, atheromatous sclerosis, atherosclerosis grading, atherosclerotic disease, atherosclerotic disorder, atherosclerotic vascular disease, atherosclerotic vascular disorder</i>	Atherosclerosis
<i>upper extremity, arm</i>	Upper limb
<i>lower extremity, leg</i>	Lower limb
<i>arteria brachialis, artery brachial</i>	Brachial artery
<i>arteria femoralis, artery femoral, femur artery, arteria poplitea, artery popliteal</i>	Femoral artery or Popliteal artery
<i>arterial endothelium, endarterium, endoarterium, endothelium arterial, endothelial junction, cell, endothelium, endothelial cell, endothelial lining cell, endotheliocyte, endothelium lining cell, littoral cell</i>	Artery endothelium or Endothelium or Endothelium cell
<i>fluid shear stress, shear stresses, stress shear, wall shear stress, wall shear stresses</i>	Shear stress or shear rate

Søk 1:

Søkeord	Treff	+UL	+LL	+UL + LL	Funn	Forfatter(årstall)
Atherosclerosis	311093	313	2122	63	0	
Upper limb	58287					
Lower limb	100979					

Treff, antall treff på søkeordet for seg selv. **+UL**, antall treff for «Atherosclerosis» kombinert med «Upper limb». **+LL**, antall treff for «Atherosclerosis» kombinert med «Lower limb». **+UL + LL**, antall treff for «Atherosclerosis kombinert med «Upper limb & Lower limb». **Funn**, antall artikler som, på bakgrunn av tittel og abstract, så ut til å oppfylle inklusjonskriteriene. **Forfatter(årstall)**, navn på forfatter og årstall for publikasjon av aktuelle artikler.

Emtree terminologien ble kombinert med fritekst av selve emtree undergruppen under søket.

Søk 2, 3 og 4:

Søkeord	Treff	+BA	+ FA or PA	+BA + FA or PA	Funn	Forfatter(årstall)
Atherosclerosis	311093	3092	4422	173	3	Newcomer et.al. (2008) Silber et. al. (2007) Wu et.al. (2004)
Brachial artery	22710					
Femoral artery or popliteal artery	66475					
Artery endothelium or Endothelium or Endothelium cell	342487	5282	2716	142	1	Parker et.al. (2006)
Shear stress or shear rate	53636	796	650	107	4	Newcomer et.al. (2008) Silber et. al. (2007) Nishiyama et.al.(2007) Parker et.al. (2006)

Treff, antall treff på søkeordet for seg selv. **+BA**, antall treff for søkeordet kombinert med «Brachial artery». **+FA or PA**, antall treff for søkeordet kombinert med «Femoral artery or popliteal artery». **+BA + FA or PA**, antall treff for søkeordet kombinert med «Brachial artery & Femoral artery or Popliteal artery». **Funn**, antall artikler som, på bakgrunn av tittel og abstract, så ut til å oppfylle inklusjonskriteriene. **Forfatter(årstall)**, navn på forfatter og årstall for publikasjon av aktuelle artikler.

Emtree terminologien ble kombinert med fritekst av selve emtree undergruppen under søket.

Artikler funnet via litteraturlister

Aktuell artikkel	Funnet via
Newcomer et.al. (2004)	Parker et.al. (2006)

Ekskluderte artikler:

En artikkel som først ble inkludert, men senere ekskludert, var Padilla et al. (2009) "Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery function: a limb-specific response". Denne artikkelen har ikke en konkret sammenligning av over- og underekstremiteter, og har heller ikke undersøkt arteriene i armer og ben hos de samme individene. Selv om den inneholder målinger av den vaskulære funksjon i henholdsvis armer og ben er derfor denne studien ikke inkludert i vår oversikt.

Vedlegg 2:

Tabell 2: Oppsummering av viktige parametere til drøfting, i studie 1:						
	A. brachialis			A. femoralis		
	Liggende	Sittende	Stående	Liggende	Sittende	Stående
Diameter (cm)*:	~0,35	~0,34	~0,35	~0,56	~0,56	~0,56
Gjennomsnittlig blodstrøms hastighet (cm/s)*:	~6,1	~7,3	~8,0	~7,4	~5,8	~6,0
Gjennomsnittlig skjærate (s^{-1})*:	~75	~90	~98	~55	~40	~42
Oscillatorisk skjæreindeks*:	~0,12	~0,10	~0,15	~0,27	~0,25	~0,27

*tallene er hentet fra en graf og er derfor i tilnærmede verdier

Tabell 3: Oppsummering av viktige parametere til drøfting, i studie 2:				
	A. brachialis		A. poplitea	
	Yngre damer	Eldre damer	Yngre damer	Eldre damer
Utgangsdiameter (cm):	2,96±0,14	3,11±0,11	5,55±0,18	5,69±0,21
Største postokklusive diameter (cm)	3,37±0,14	3,37±0,93	5,92±0,18	5,90±0,20
Gjennomsnittlig utgangsskjærate (s^{-1}):	212,9±32	227,3±31,6	63,3±8,9	61,2±9,5
Høyeste postokklusive skjærate (s^{-1}):	1400±130,2	1330±120,2	500±48,6	400±35,4
Normalisert FMD	0,013±0,002	0,006±0,001	0,011±0,002	0,005±0,001

Tabell 4: Oppsummering av viktige parametere til drøfting, i studie 3:

	A. brachialis			A. femoralis		
	Yngre friske	Eldre friske	Eldre syke	Yngre friske	Eldre friske	Eldre syke
Radius (mm):	2,15±0,41	2,24±0,37	2,51±2,37	3,53±0,43	3,63±0,49	3,86±0,57
Gjennomsnittlig utgangsskjærerate (s ⁻¹):	386±123	424±147	378±136	393±79	429±124	399±100
Høyeste postokklusive skjærerate (s ⁻¹):	1041±280	996±305	909±246	843±157	680±236	549±183

Tabell 5: Oppsummering av viktige parametere til drøfting, i studie 4:

	A. brachialis	A. poplitea
Utgangsdiameter (cm):	0,47±0,01	0,7±0,02
Preokklusiv blodstrøms hastighet (cm/s)*:	8,7±1,4	5,5±0,6
Gjennomsnittlig preokklusiv skjærerate (s ⁻¹):	76,0±13,1	28,5±4,15
Postokklusive skjærerate målt som AUC (s ⁻¹):	25419±2896	8089±1048
Diameterendring i %	6,5±1,0	4,5±0,8
Diameterendring i % normalisert for skjærerate	-0,4±0,4	4,5±0,8

Tabell 6: Oppsummering av viktige parametere til drøfting, i studie 5:

	A. brachialis	A. femoralis
Utgangsbloodstrøm (ml min ⁻¹):	47±11	393±78
Utgangsdiameter (cm)	0,45±0,01	0,96±0,03
Postokklusiv relativ blodstrømsøkning (%):	1345±241	720±169
Relativ blodstrømsøkning etter infusjon av acetylkolin (%)	1864±476	569±86
Relativ blodstrømsøkning etter infusjon av substans P (%)	911±286	243±58
Relativ blodstrømsøkning etter infusjon av natrium nitroprussid (%)	925±164	326±65

Tabell 7: Oppsummering av viktige parametere til drøfting, i studie 6:

	A. brachialis	A. femoralis
Gjennomsnittlige skjærerater (s^{-1})	194,2±101,3	130,3±58,4
Oscillatorisk skjæreindeks:	0,09±0,09	0,21±0,09

Vedlegg 3:

Tabell 8: Arbeidsplan og arbeidsfordeling i utarbeidingen av prosjektoppgaven:

	Andrei	Erlend
Innledning/teori:	Arbeidet delt ca. 50/50 hvor Andrei hadde hovedansvar for karanatomi og karfysiologi samt patofysiologi.	Arbeidet ble delt ca. 50/50 hvor Erlend hadde hovedansvar for hemodynamikk og forskningsmetoder.
Metode/søk:	Delt ca 50/50 hvor begge gjorde søk sammen. Andrei skrev søkevedlegget.	Delt ca 50/50 hvor begge gjorde søk sammen. Erlend skrev metodekritikken og metodeteori.
Resultater:	Artiklene ble delt mellom oss for analyse. Vi jobbet begge med tabellene.	Artiklene ble delt mellom oss for analyse. Vi jobbet begge med tabellene.
Diskusjon/konklusjon:	Andrei hadde hovedansvar for endotelfunksjonen. Ellers ble resten skrevet sammen.	Erlend hadde hovedansvar for skjæreratene. Ellers ble resten skrevet sammen.
Figurer	Figurene ble laget sammen.	Figurene ble laget sammen.
Litteraturliste og formalia	Ble gjort sammen.	Ble gjort sammen.