



Det här verket är upphovrättskyddat enligt *Lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk*. Det har digitaliserats med stöd av Kap. 1, 16 § första stycket p 1, för forskningsändamål, och får inte spridas vidare till allmänheten utan upphovsrättsinnehavarens medgivande.

Alla tryckta texter är OCR-tolkade till maskinläsbar text. Det betyder att du kan söka och kopiera texten från dokumentet. Vissa äldre dokument med dåligt tryck kan vara svåra att OCR-tolka korrekt vilket medför att den OCR-tolkade texten kan innehålla fel och därför bör man visuellt jämföra med verkets bilder för att avgöra vad som är riktigt.

This work is protected by Swedish Copyright Law (*Lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk*). It has been digitized with support of Kap. 1, 16 § första stycket p 1, for scientific purpose, and may no be disseminated to the public without consent of the copyright holder.

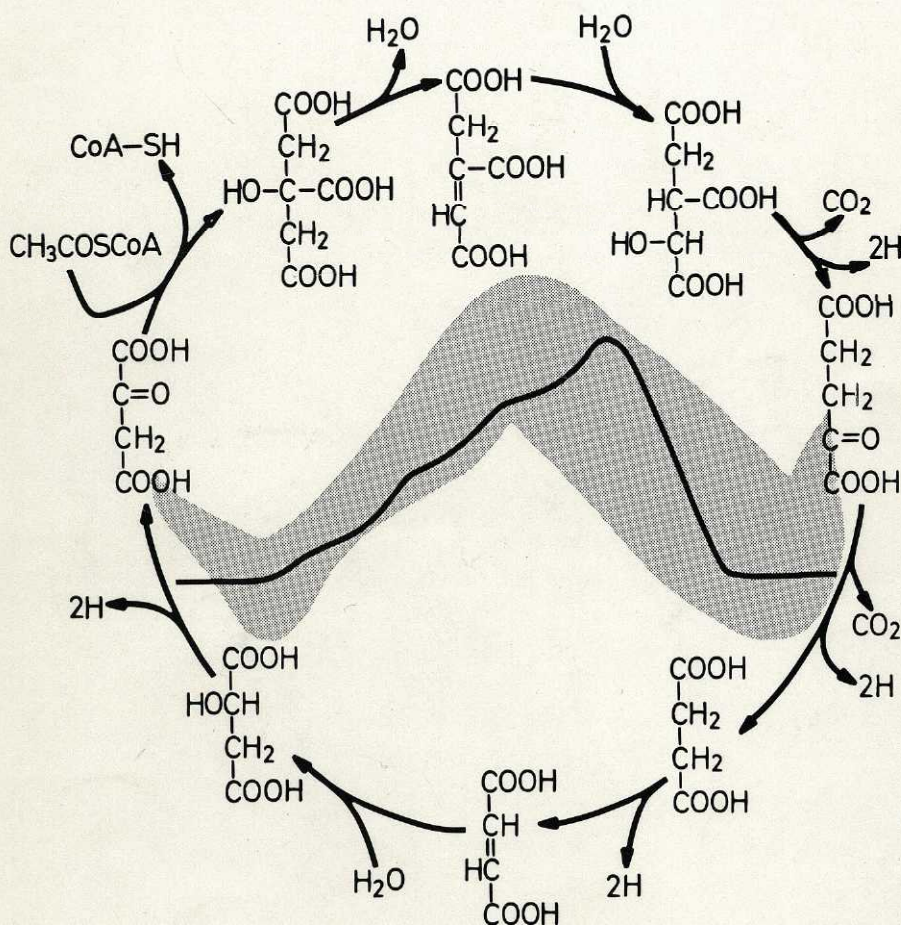
All printed texts have been OCR-processed and converted to machine readable text. This means that you can search and copy text from the document. Some early printed books are hard to OCR-process correctly and the text may contain errors, so one should always visually compare it with the images to determine what is correct.



ANN-GRET DAHLLÖF

PERIFER ARTERIELL INSUFFICIENS I NEDRE EXTREMITETERNA

Effekt av fysisk träning. En klinisk och experimentell studie med analys av faktorer av betydelse för förbättring av gångförmågan



GÖTEBORG 1975

D. 75. 325.

PERIFER ARTERIELL INSUFFICIENS I NEDRE EXTREMITETERNA

Effekt av fysisk träning. En klinisk och experimentell studie med analys av faktorer av betydelse för förbättring av gångförmågan

AKADEMISK AVHANDLING

SOM FÖR VINNANDE AV MEDICINE DOKTORSEXAMEN MED VEDERBÖRLIGT
TILLSTÅND AV MEDICINSKA FAKULTETEN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET
I GÖTEBORG KOMMER ATT OFFENTLIGEN FÖRSVARAS I AULAN,
SAHLGRENSKA SJUKHUSET,
LÖRDAGEN DEN 31 MAJ 1975, KL. 9 F.M.

av

ANN-GRET DAHLLÖF

Med. lic.

KUNGSBACKA 1975
ELANDERS BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG

*Från Institutionen för Medicinsk Rehabilitering. Chef: Professor Olle Höök,
Sahlgrenska sjukhuset, Göteborgs Universitet, Göteborg*

PERIFER ARTERIELL INSUFFICIENS I NEDRE EXTREMITETERNA

Effekt av fysisk träning. En klinisk och experimentell studie med
analys av faktorer av betydelse för förbättring av gångförmågan

av

ANN-GRET DAHLLÖF

Med. lic.

Institutionen för Medicinsk Rehabilitering, Kirurgiska Metaboliska forsknings-
laboratoriet, Kirurgiska kliniken och Kliniskt fysiologiska
laboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

GÖTEBORGS UNIVERSITETSBIBLIOTEK



14000

000220700

GÖTEBORG 1975

Denna avhandling, offentligen försvarad den 31 maj 1975, är baserad på följande arbeten:

- I. Dahllöf, A.-G., Björntorp, P., Holm, J. och Scherstén, T.: Metabolic activity of skeletal muscle in patients with peripheral arterial insufficiency. Effect of physical training. *Europ J Clin Invest* 4:9, 1974.
- II. Dahllöf, A.-G., Holm, J., Scherstén, T. och Sivertsson, R.: Peripheral arterial insufficiency. Effect of physical training on walking tolerance, calf blood flow, blood flow resistance. Accepted for publ in *Scand J Rehab Med*.
- III. Carlsöö, S., Dahllöf, A.-G. och Holm, J.: Kinetic analysis of the gait in patients with hemiparesis and in patients with intermittent claudication. *Scand J Rehab Med* 6:166, 1974.
- IV. Holm, J., Dahllöf, A.-G., Björntorp, P. och Scherstén, T.: Glucose tolerance plasma insulin and lipids in intermittent claudication with reference to muscle metabolism. *Metabolism* 22:1395, 1973.
- V. Dahllöf, A.-G., Holm, J., Kral, J. och Scherstén, T.: The relationship between glycogen content of leg muscles and working duration in patients with intermittent claudication. Accepted for publ in *Acta Chir Scand*.
- VI. Holm, J., Dahllöf, A.-G. och Scherstén, T.: Metabolic activity of skeletal muscle in patients with peripheral arterial insufficiency. Effect of arterial reconstructive surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 35:81, 1975.

Elanders Boktryckeri Aktiebolag, Kungälv 1975



INNEHÅLL

FÖRETAL	5
HISTORIK	6
KLINISKA FRÅGESTÄLLNINGAR	9
KLINISKT MATERIAL	10
FYSISK TRÄNING	12
METODER	
Fysiologiska undersökningar	13
Bestämning in vitro av muskelmetabolism	14
Bestämning av gångmekanik med stegkraftplattor och EMG	15
STATISTIK	15
RESULTAT	15
DISKUSSION	23
SUMMARY	29
TILLKÄNNAGIVANDE	30
LITTERATUR	31

FÖRETAL

De flesta personer, som drabbas avsymptom på ateroskleros känner stor ängslan inför hotet om invaliditet med förlust av funktions- eller arbetsförmåga.

Under min tid som läkare på aktiv långvårdsklinik blev jag uppmärksam på hur hjälplösa människor i framför allt högre åldrar blir vid förlusten av ett ben och hur svårt vissa individer hade dels att acceptera och leva med sitt handikapp, dels att träna upp sin gångförmåga trots välpassande protes. Redan i slutet av 50-talet kom rapporter om gynnsam effekt av gångträning och fysisk träning hos patienter med perifer arteriell cirkulationsinsufficiens (16 , 39). Det direkta incitamentet till föreliggande arbete var två vetenskapliga artiklar. I en av dem påvisade Larsen och Lassen effekten av daglig gångträning hos 7 patienter med perifer arteriell kärlsjukdom. Sju andra patienter utgjorde kontrollgrupp. Hos de tränade patienterna erhöles signifikant ökad gångförmåga medan kontrollgruppen hade oförändrad gångförmåga. Maximala blodflödet i vaden mätt med Xenon-clearance ökade ej signifikant i någondera av grupperna. Det andra arbetet av Sanne och Sivertsson var en djurexperimentell studie på katt, där man mätt flödesresistensen i kollateralkärl, vilka passerade förbi en arteria femoralisockklusion. Kollateral-resistensen bestämdes fem veckor efter ocklusionen dels hos 24 katter som hade varit instängda i små burar, dels hos 21 katter som hade tränats dagligen på en rullande matta. Kollateral-resistensen bestämdes vid maximal vasodilatation för att avslöja om verkligen en utväxt av kollateralkärl hade ägt rum. Trots att en uttalad spontan tillväxt av kollateralkärl sågs i båda grupperna påvisades att kollateral-resistensen minskade 30% i den tränade gruppen jämfört med den otränade gruppen, vilket ansågs tala för ytterligare kollateral tillväxt i träningsgruppen.

Avsikten med denna studie var att studera effekten av systematisk fysisk träning på en grupp patienter med perifer arteriell kärlsjukdom för att förklara bakomliggande mekanismer till förbättring av gångförmågan. Den ursprungliga tanken var att försöka fånga en eventuell blodflödesökning som ett mått på eventuell kollateral tillväxt (15 , 41).

Under studiens gång framlades rapporter om ändrad metabolism i skelettmuskulaturen vid perifer arteriell insufficiens (24). Denna förändring stämde överens med den man sett hos fysiskt vältränade personer och man kunde tänka sig att den ändrade metabolismen utgjorde förklaring till den förbättrade gångförmågan. Samarbete etablerades därför med forskningsgruppen vid det Kirurgiska Metaboliska forskningslaboratoriet, docenterna Tore Scherstén och Jan Holm, för att mer allsidigt kunna belysa frågeställningen.

HISTORIK

Fysisk träning vid perifer artärsjukdom i form av gångträning rekommenderades redan 1898 av Wilhelm Erb (14). Den bakomliggande tanken var att muskelarbete skulle öka genomblödningen i muskulaturen. Denna rekommendation tycktes sedan falla i glömska. Under många år dominerades den fysikaliska terapin vid perifer artärsjukdom av passiva rörelseövningar a.m. Buerger (9).

Sylvan (50) rekommenderade 1936 gymnastik i form av lätta motståndsövningar i extremiteterna vid åldersgangrän. Han stödde sig härvid på experimentella undersökningar utförda av Weber 1911 (56). Dessa undersökningar hade givit antydan om att aktivt muskelarbete förbättrade blodflödet till muskulaturen och minskade blodtillförseln till bukorganen. Trots att fysiologiska mätmetoder för att studera muskelblodflödet fanns redan från slutet av 1930-talet fick de passiva Buergerövningarna stå oemotsagda som behandlingsprincip fram till mitten av 50-talet, då Allen, Barker och Hines i sin Handbook of peripheral vascular disease (1955) kritiserade Buergerbehandlingen och avrådde från densamma.⁽²⁾ Dessa författare baserade sin uppfattning bl a på undersökningar utförda av Wisham, Abramson, Ebel 1953 (58). Dessa författare mätte muskelblodflödet med radioaktivt natrium och de sammanfattade sina rön sålunda: 1/ passiva lägesförändringar av extremiteterna ökar ej blodflödet 2/ aktiva muskelkontraktioner ökar blodflödet under och en kort tid efter kontraktionen 3/ effekten på blodflödet ökar vid ökad muskelansträngning 4/ de mest effektiva rörelseövningarna är de, där motstånd mot muskelkontraktionen erbjudes.

1957 rapporterade Foley (16) goda resultat beträffande läkning av fotgangrän efter gångträning hos 21 patienter med perifer artärsjukdom. Porjé och Lundberg (39) publicerade samma år i Sverige ett arbete i vilket man redovisade god effekt av systematisk träning genom gång och genom cykling på cykelergometer hos patienter med perifer artärsjukdom. Porjé och Lundberg antog att den förbättrade gångtolerans,

som erhöles efter träning sammanhängande med kollateralkärlsutveckling. Sedan dess har många arbeten publicerats, i vilka man med olika metoder försökt att fånga en eventuell kollateralfldesökning. Entydiga resultat, vilka skulle ge belägg för detta, har dock ej erhållits (35 , 47 , 59). Regional omdistribution av blodflödet under gång har registrerats (3 , 36) och diskuterats som en förklaring till den förbättrade gångförmågan.

1966 beskrev Varnauskas et al. (54) effekten av 4-6 veckors träning hos patienter med koronarinsufficiens. Efter denna träningsperiod registrerades minskad hjärt-minutvolym, likaså minskade laktathalten i blodet. Även ökad arteriovenös syrgasdifferens noterades. Man ansåg att dessa förändringar efter träning kunde bero på en mer effektiv omfördelning av blodflödet från olika organ och från icke arbetande muskulatur till den arbetande muskulaturen. 1970 konfirmerades dessa resultat i en liknande undersökning utförd av Clausen (11). Stenberg (49) rapporterade 1971 att muskelblodflödet per gram muskelvävnad och minut hos friska personer minskade vid samma arbetsbelastning efter träning jämfört mot före träning.

Under åren 1967-1969 publicerades ett flertal arbeten i vilka muskelmetabolism hos djur studerats före och efter fysisk träning. 1967 rapporterade Holloszy (23) ökad oxidativ kapacitet i mitokondriefraktionerna från skelettmuskulatur hos råttor. 1969 framlade Gollnick (20, 21) samt Kraus (34) oberoende av varandra elektronmikroskopiska tecken på att ökningen i mitokondrienenzym-aktivitet efter träning var sekundär till ökning i antal och storlek av mitokondrier i råttmuskulatur.

Varnauskas och Björntorp (55) visade 1970 i ett arbete att 6 veckors fysisk träning av friska individer åtföljdes av minskning i muskelblodflödet vid en given arbetsbelastning och en ökning i succindehydrogenas-aktivitet i vastus lateralis-muskulaturen hos människa.

1971 beskrev Morgan (37) och medförfattare effekten av fysisk träning på skelttmuskelmitokondrier hos människa. Denna undersökning visade en signifikant ökning i mitokondrieprotein och fosfolipidinhåll efter träning. Detta togs som bevis för att antalet mitokondrier eller deras storlek eller båda kunde öka efter träning. I denna undersökning beskrevs också ökad aktivitet av bl a succindehydrogenas, som tecken på ökad mitokondrieaktivitet inducerad av träning. Genom elektronmikroskopiska studier av skelettmuskel från tränade och kontroller verifierades att mitokondrievolymen hade ökat i den tränade muskeln jämfört med kontrollmuskeln. I denna studie fick man dock inget belägg för att antalet mitokondrier hade ökat genom träning.

Zetterqvist (59) beskrev 1970 effekten av aktiv träning på det nutritiva

blodflödet hos patienter med claudicatio intermittens. Träningsbehandling i 3-4 månader ökade gångtoleransen hos patienter med intermittent hälta även i avsaknad av ökat regionalt blodflöde. Blodflödet mättes med venös ocklusionspletysmografi. Resultaten förklarades åtminstone delvis genom att patienterna efter träning uppvisade ett mer effektivt perifert syrgasutnyttjande i den arbetande benmuskulaturen.

1972 visade Björntorp et al. (6) att glykogeninnehållet i muskulaturen var signifikant högre och att inkorporationshastigheten av glykos-kol till glykogen, lipider och koldioxid var signifikant förhöjd hos vältränade personer jämfört med kontroller. Resultaten i detta arbete talade för ökad förmåga att metabolisera glykos i den tränade muskulaturen. Det visade sig också att vältränade personer vid glykosbelastning hade mycket snabb glykosassimilation trots lågt insulinsvar i plasma, tydande på hög insulinkänslighet i perifer vävnad.

Holm et al. (24) visade 1970 att metabolisk omställning äger rum i skelettmuskulaturen vid perifer arteriell insufficiens liknande den som inträder efter fysisk träning hos friska individer. Denna metaboliska omställning var dock ej helt i nivå med den som sågs hos vältränade individer (43).

KLINISKA FRÅGESTÄLLNINGAR

Arbetet avsåg att belysa följande frågeställningar:

1. Är ökningen i gångsträckan, vilken ses efter fysisk träning hos patienter med perifer arteriell insufficiens, beroende på ökning av blodflödet ?
2. Hur mycket betyder den metaboliska anpassningen i skelettmuskulaturen för förbättringen av gångförmågan ?
3. Finns det hos patienter med perifer arteriell insufficiens en ökad glykostatens och hög insulinkänslighet ? Kan dessa faktorer ytterligare påverkas av fysisk träning ?
4. Påverkar muskulaturens glykogenhalt dessa patienters gångförmåga ?
5. Avviker dessa patienters gångmönster från normala individers ? Kan bättre gångteknik erhållas genom fysisk träning ?
6. Påverkas den metaboliska anpassningen i skelettmuskulatur hos claudicatio intermittens-patienter av kärlkirurgiskt ingrepp ?

KLINISKT MATERIAL

Det kliniska materialet utgjordes av 54 patienter, 39 män och 15 kvinnor. De var mellan 47 och 77 år gamla. I studierna I-V var dock ingen av patienterna äldre än 69 år (medelålder: 61,5 år). För hela gruppen var medelåldern 63,6 år.

49 patienter hade claudicatio intermittens (36 män och 13 kvinnor). De övriga 5 hade incipient eller manifest gangrän (3 män och 2 kvinnor). Alla patienterna hade haft symptom i minst ett år innan studien påbörjades (medeltal 2,1 år). Den kliniska diagnosen perifer arteriell insufficiens verifierades med venös ocklusionspletysmografi och i vissa fall dessutom med angiografi. Enligt pletysmografiundersökningarna (medeltalet av sex undersökningar utförda inom en månad) hade alla patienterna reducerat maximalt blodflöde i vaden, dvs mindre än 28 ml/min per 100 ml vävnad. Patienterna hade samtliga inskränkt gångförmåga. Samtliga, förutom de 12 patienterna i arbete VI, testades på rullande matta och fick smärtor i benen innan de gått 400 m med en hastighet av 4 km/tim.

Patienterna hade ej diabetes eller andra sjukdomar av betydelse för studien, dvs angina pectoris av sådan svårighetsgrad att gångförmågan begränsades därav, ej heller hjärtinkompensation, anemi, coxarthros eller lumbago ischias. Ingen av patienterna behandlades med vasodilatantia eller E-vitamin under den tid studien pågick. Patienterna råddes att ej ändra sina rökvanor under pågående studie.

Tabell I

	Ålder år	Viktindex $\frac{K}{L-100}$	Sjukdoms- duration år	BP mm Hg	TG mmol/l	Kol mg/100 ml
Tränings- grupp n = 23	62±1,1	1,01±0,02	2,3±0,4	159±0,2	1,9±0,2	263±10,8 ^{a/}
Kontroll- grupp n = 11	61±2,1	0,97±0,03	1,8±0,3	157±6,8	2,14±0,3	300±14,1 ^{a/}
K = Kroppsvikt					a/ 2p<0,05	
L = Längd i cm						
BP = Arteriellt blodtryck						
TG = Triglycerider: normalvärde 0,2-2,2 mmol/l						
Kol = Kolesterol: normalvärde 115-380 mg/100 ml						

Patienterna som deltog i träningsstudierna, sammanlagt 34 patienter, fördelades slumpmässigt mellan två grupper, nämligen en träningsgrupp och en kontrollgrupp. Kliniska data beträffande dessa patienter redovisas i tabell I. De två grupperna skilde sig inte från varandra förutom beträffande serumkolesterolkoncentration och maximalt blodflöde i vaden, vilka båda var signifikant högre i kontrollgrupp än i träningsgrupp ($2p < 0,05$). Patienterna i kontrollgruppen erhöll placebotabletter och råddes att inte ändra sina vanor beträffande fysisk aktivitet. Allteftersom studien framskred blev det dock mer och mer tydligt att några av patienterna i kontrollgruppen hade blivit mer fysiskt aktiva än tidigare. Den troligaste orsaken till detta var att patienterna vid besök på sjukhusets olika avdelningar mött andra patienter med samma sjukdom, vilka hade rått till att vara så fysiskt aktiva som möjligt. Ett annat skäl tycks vara, att det under den tid studien pågick propagerades i massmedia, television och tidningar för fysisk träning. Vid direkt förfrågan medgav många av patienterna att de hade startat ett träningsprogram.

Sextionio procent av patienterna i träningsgruppen och 27% av patienterna i kontrollgruppen hade normal EKG-bild i vila.

Sjuttioåtta procent av patienterna i träningsgruppen och 72% av patienterna i kontrollgruppen var rökare. De rökte i genomsnitt 14 cigaretter per dag.

Patienterna som deltog i studien var informerade om studiens innebörd. Inga komplikationer till följd av de i studien ingående undersökningarna sågs hos patienterna.

Tabell I

Hb g/100 ml	Gångtolerans meter vid 4 km/tim		Viloblodflöde i vaden ml x min ⁻¹ x 100 ml vävnad ⁻¹	Maximalt blodflöde i vaden ml x min ⁻¹ x 100 ml vävnad ⁻¹
	Initial	Maximal		
14,8±0,3	127±21	318±37	2,9±0,2	14,3±0,9 ^{a/}
14,8±0,4	173±32	301±68	3,3±0,3	18,5±1,9 ^{a/}

Hb = Hämoglobinkoncentration: normalvärde män 13,2-16,6 g/100 ml
kvinnor 11,6-14,9 g/100 ml

SEM= Standard error of mean

Initial = Gångsträcka begränsad av initial smärta

Maximal = Maximal gångsträcka

FYSISK TRÄNING

Den fysiska träningen bedrevs 3 ggr per vecka på sjukhus. Varje träningspass varade i 30 min och skedde under ledning av en sjukgymnast. Olika slag av dynamiska benrörelser ingick i behandlingsprogrammet såsom olika gångarter, jogging, dans och bollspel. Träningen bedrevs utöver smärtgränsen. Patienterna uppmanades även att träna hemma. Alla patienterna fullföljde träningsprogrammet i 4 månader. Några av patienterna tränade i 6 månader.

METODER

Fysiologiska undersökningar (I, II, V)

Gångtolerans

Med hjälp av rullande matta (hastighet 4 km/tim) bestämdes såväl maximal gångsträcka som gångsträcka intill begynnande smärta. Om patienterna kunde gå mer än 660 m med denna hastighet höjdes hastigheten till 6 km/tim. Provet avbröts då patienterna gått 1000 m (7). Tre undersökningar utfördes inom en månad före behandlingsperiodens början. Medelvärdet av dessa tre undersökningar utgjorde förtest. Under behandlingsperioden utfördes en undersökning var 14:e dag.

Blodflöde i vaden

Viloblodflödet registrerades i samband med maximalblodflödets bestämning. Maximala blodflödet bestämdes med venös ocklusionspletysmografi - strain gauge-teknik (12,13,57) Två registreringar utfördes med en månads mellanrum före behandlingsperioden och sedan en gång per månad.

Patienterna utförde i liggande ställning ischemiskt fotarbete på fotergometer tills de tvingades avbryta på grund av smärta. Därefter registrerades flödet till dess att sänkning registrerats. Denna procedur upprepades tre gånger vid varje undersökningstillfälle. Medelvärdet av de tre högsta värdena angavs som maximalt blodflöde i vaden. Medelvärdet av de två mätningarna före behandlingsperioden utgjorde förtest.

Blodflödesresistens och systolisk blodtrycksgradient mellan systemcirkulation och kärlbädden i vaden

Under registrering av maximala blodflödet i vaden mättes patienternas systoliska och diastoliska blodtryck upprepade gånger. Medelvärdet av tre systoliska och diastoliska blodtrycksbestämningar användes för beräkning av medelartärtrycket enligt formeln
$$P_a = P_d + \frac{P_s - P_d}{3} \quad (17, 40)$$
. P_a är medeltrycket, P_d är det diastoliska och P_s det systoliska trycket. Den perifera resistensen beräknades genom att dividera medelartärtrycket med maximala blodflödet. Medelvärdet av tre separata resistensbestämningar användes vid uträkningarna.

Det lokala systoliska blodtrycket i vaden registrerades med patienten i liggande ställning med strain gauge-teknik (22). Blodtrycksmanschetten placerades 5 cm nedom patella och strain gauge-tråden 1 1/2 - 2 cm nedom blodtrycksmanschetten.

Samtidigt som det lokala systoliska blodtrycket i vaden registrerades mättes även patientens armbloodtryck. Differensen mellan det systoliska armbloodtrycket och det systoliska vadbloodtrycket har angivits som systolisk tryckgradient.

Fysisk arbetsförmåga

Den fysiska arbetsförmågan bestämdes enligt Sjöstrand (46) en gång före behandlingsperiodens början och en gång efter behandlingsperiodens avslutande. Förändring i fysisk prestationsförmåga under observationstiden studerades genom att jämföra pulsfrekvens vid samma arbetsbelastning före och efter behandling.

Isometrisk muskelstyrka i nedre extremiteterna

Den isometriska muskelstyrkan i knäextensorer, plantarflexorer och dorsal-extensorer i foten registrerades före och efter behandlingsperioden med en muskeltest-apparat utrustad med strain gauge-apparatur (30).

Gångtolerans, maximala blodflödet i vaden, perifer resistens samt systolisk tryckgradient mättes återigen ett halvt år efter det studien hade avslutats.

Bestämning in vitro av muskelmetabolism (I, IV, V, VI)

För dessa studier togs muskelbiopsier från en väldefinierad del av det mediala gastrocnemius huvudet.

Succinoxidasaktiviteten bestämdes enligt de metoder som tidigare beskrivits (5 , 25). Metodfelet för metoden är 6,7%.

Inkorporationshastigheten av glykos-kol till glykogen, lipider, CO₂ och laktat i muskelvävnad samt koncentration av glykogen, triglycerider, fosfolipider och kolesterol bestämdes enligt metoder som beskrivits tidigare (27). Metodfelet för bestämning av inkorporationshastigheten av glykos-kol till glykogen var 13,8%, till lipider 13,3%, till CO₂ 12,1% och till laktat 8,1%. Metodfelet beräknades från 50 dubbelbestämningar. Följande formel användes: $SE = \sqrt{\frac{\sum di^2}{2n}}$ där di är differensen mellan dubbelbestämningarna. Metodfelet uttrycktes som procent av medelvärdet av alla bestämningarna.

I arbete V togs muskelbiopsier från musculus vastus lateralis för bestämning av glykogenhalt genom percutan nålbiopsiteknik beskriven av Bergström 1962 (4). Muskelglykogen bestämdes enligt den metod som beskrivits av Hultman 1967 (29) och enligt modifikation av Adolfsson et al. 1972 (1).

Stegkraftplattor och elektromyogram (III)

Vid analys av gångtekniken registrerades de krafter som foten utövar mot underlaget via stegkraftmätare (10). De kraftkomponenter, som registrerades var de vertikala krafterna, Z-krafter; de horisontala krafterna i gångriktningen, Y-krafter och horisontala krafter vinkelrätt mot gångriktningen, X-krafter. I båda patientgrupperna utfördes registreringar och analyser av båda benen. Gånganalyser av normala individer användes som kontrollmaterial. Samtidigt med registrering av gången utfördes EMG-registrering med en Visicorder 1508. Muskelaktiviteten registrerades med ytelektroder (10). I regel registrerades muskelaktiviteten i de större muskelgrupperna i båda nedre extremiteterna, dvs de pre-tibiala musklerna, vadmusklerna, quadriceps och de ischio-crurala musklerna.

STATISTIK

Vid jämförelse mellan olika grupper användes Student's t-test. För registrering av förändringar mellan grupperna användes Fisher's permutation test (38). För parade differenser användes Wilcoxon's metod beskriven av Siegel (45). Lineär regression beräknades med minsta kvadratmetoden. Korrelationskoefficienter kalkylerades enligt Spearman Rank (45).

RESULTAT

Gångtolerans, blodflöde i vaden, blodflödesresistens, systolisk tryckgradient mellan systemcirkulation och kärlbädden i vaden

En höggradig signifikant ökning av både gångsträckan intill initial smärta samt maximal gångsträcka observerades efter fysisk träning (I,II) (Fig. 1 och 2). I det första arbetet fann vi ingen signifikant förändring av gångtolerans i kontrollgruppen.

I arbete II fann vi däremot även en ökning i gångtolerans i "kontrollgrupp". I arbete II var ökningen i träningsgrupp och "kontrollgrupp" inte signifikant skilda från varandra.

Att "kontrollgruppens" patienter ökade i den senare undersökningen kan bero på att även dessa patienter börjat träna i viss utsträckning eller blivit mer fysiskt aktiva under den tid studien pågick.

Blodflödet i vaden var oförändrat såväl hos de patienter som tränat som i "kontrollgruppen" i arbete I.

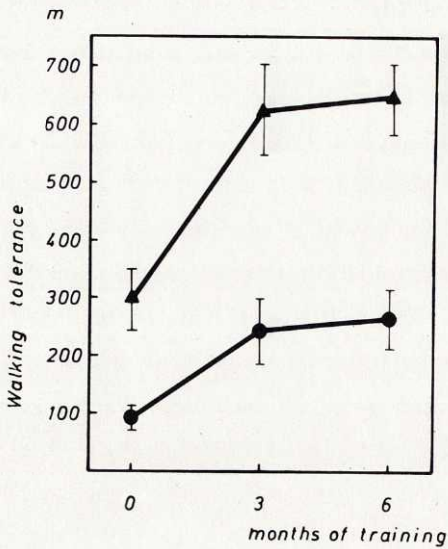


Fig. 1. Effekt av fysisk träning på maximal gångsträcka ▲▲▲ och gångsträcka intill initial smärta ●●● hos patienter med claudicatio intermittens. Gångtoleransökning i meter. Behandlingstid i månader.

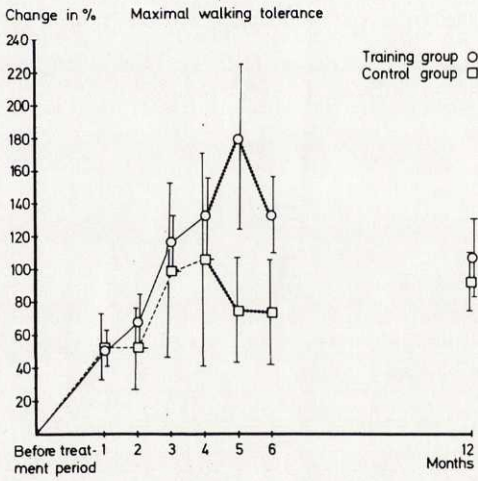


Fig. 2. Förändring i maximal gångsträcka i % av utgångsvärdet under behandlingsperioden samt 6 månader efter avslutad studie.

Träningsgrupp ○
"Kontrollgrupp" □

I arbete II sågs ej heller några signifikanta skillnader i blodflödet vare sig i tränings- eller "kontrollgrupp" inom grupperna. Vid jämförelse mellan grupperna fanns en tendens till skillnad enligt Fisher's permutation test efter 4 månaders träning ($2p < 0,10$).

Blodflödesresistensen vid maximal dilatation förändrades inte signifikant inom grupperna jämfört med utgångsvärdet. Vid jämförelse mellan grupperna fann vi dock efter 4 månaders observationstid en signifikant skillnad mellan båda grupperna ($2p < 0,05$).

Den systoliska tryckgradienten förblev oförändrad i båda grupperna under observationstiden och man fann ingen skillnad mellan grupperna. I arbete I var den maximala syreupptagningen oförändrad efter behandlingstiden i båda grupperna patienter. I arbete II ökade den fysiska arbetskapaciteten mätt på cykelergometer signifikant i träningsgruppen ($2p < 0,05$), men inte i "kontrollgruppen". Det fanns dock ingen signifikant skillnad beträffande den fysiska arbetskapaciteten mellan träningsgrupp och "kontrollgrupp" i den senare studien. Den isometriska muskelstyrkan var oförändrad jämfört med utgångsvärdet i båda grupperna. Det fanns ingen skillnad mellan grupperna före eller efter träning.

Förändringar i maximalt blodflöde och blodflödesresistens i relation till förändringar i maximal gångtolerans (II)

Diagrammet i figur 3 visar förhållandet mellan förändring i gångtolerans och förändring i maximalt blodflöde i vaden vid 4 månadersobservationen. Bara 3 patienter (1 i träningsgruppen och 2 i "kontrollgruppen") hade minskad gångtolerans. Alla de övriga hade en ökad eller oförändrad gångtolerans. Fjorton av patienterna hade minskat och 18 hade ökat sitt maximala blodflöde i vaden. Liknande typ av "oavhängighet" fanns mellan förändringarna i gångtolerans och förändringar i flödesresistens.

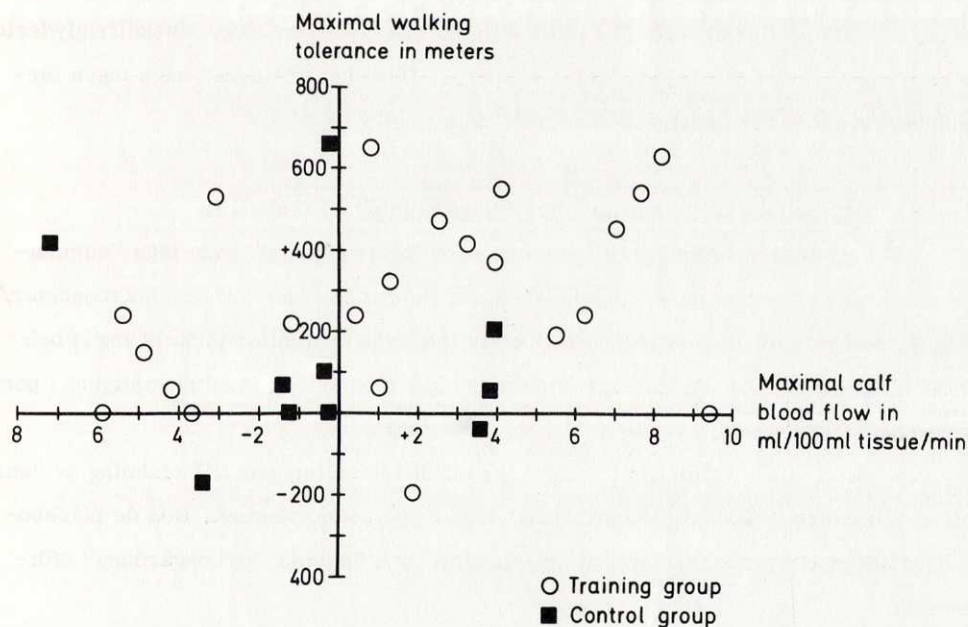


Fig. 3. Diagram över förändring i maximal gångsträcka samt förändring i maximalt blodflöde i vaden vid 4 månadersobservationen.

Träningsgrupp O. "Kontrollgrupp" ■

Denna "ovhängighet" mellan blodflödesförändringar och förändringar i gångtolerans underströks ytterligare av fyndet, att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan ökningen i gångtolerans för patienterna med flödesökning och patienterna med minskat flöde (Fig. 4).

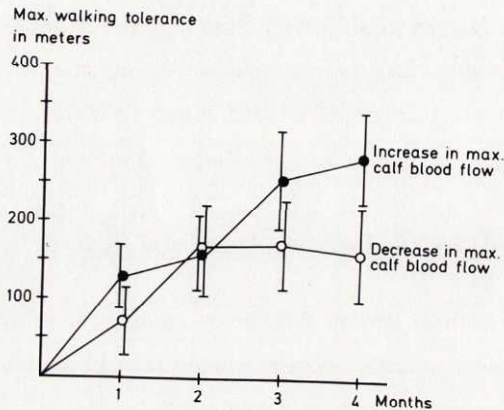


Fig. 4. Ökning av maximal gångsträcka i meter hos patienter med ökat blodflöde i vaden ●—●—● och hos patienter med minskat blodflöde i vaden ○—○—○. Ingen signifikant skillnad beträffande gångsträckan fanns mellan de båda grupperna.

Serumlipider och glykogen och lipider i muskelvävnad (I)

I träningsgruppen fanns en tendens till nedgång i serumtriglycerider men serumkolesterol förblev oförändrat. Koncentrationen av fosfolipider och kolesterol ökade signifikant i gastrocnemius efter 6 månaders fysisk träning. Muskeltriglycerider och glykogen var oförändrade i båda grupperna. Hos "kontrollerna" sågs ingen förändring av lipid- och glykogenkoncentrationen.

Metaboliska förändringar efter fysisk träning (I) (Tabell II)

Patienterna i såväl träningsgrupp som "kontrollgrupp" hade låga "summa-insulinvärden" i serum under glykosbelastning (kontrollvärden 337 ± 29 mikroenheter/ml) (6). Summan av glykosvärdena skilde sig inte från kontroller (498 ± 14 mg%) och detta tillsammans med de låga insulinvärdena tyder på en hög insulinkänslighet i perifer vävnad.

Den fysiska träningen i 6 månader medförde en tendens till sänkning av "summa-insulin" och "summa-glykosvärdena" under glykostatoleranstest. Hos de placebo-behandlade patienterna förblev "summa-insulin" och "summa-glykosvärdena" oförändrade.

Succinoxidasaktiviteten i muskelvävnad ökade signifikant efter fysisk träning. En liknande ökning påvisades beträffande inkorporationshastigheten av glykos-kol till olika metaboliter förutom laktat, vilken minskade. I "kontrollgruppen" var alla dessa

variabler oförändrade. Signifikant korrelation påvisades mellan ökning i metabolisk aktivitet i muskulatur och ökning av maximal gångsträcka under träningsperioden.

Tabell II. Glykostolerans, succinoxidasaktivitet och inkorporationshastighet av glykos-kol till olika metaboliter i muskelvävnad

Grupp		"Summa-insulin" och "summa-glykos" värden under glykostoleranstest		Succinoxidas aktivitet (l O ₂ /kg prot) x t ⁻¹)
		Insulin mU	Glykos mg	
Träning n = 10	Före	162±28	502±46	25,5±2,6
	Efter	136±18	450±30	29,5±2
	P	n. s.	n. s.	<0,01
"Kontroll"	Före	186±56	500±40	24,6±2,1
	Efter	172±27	540±53	25,1±2,3
	P	n. s.	n. s.	n. s.

Grupp		Inkorporationshastighet av glykos-kol till			
		Glykogen umol/kg muskel	Lipider "våt" vikt	CO ₂ -1 x t	Laktat
Träning n = 10	Före	188±25	29,8±3,8	397±34	6,1±0,5
	Efter	249±35	40,4±3,8	547±48	4,4±0,6
	P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
"Kontroll"	Före	176±21	30,1±3,5	348±28	5,2±1,2
	Efter	182±30	31,1±3,4	379±41	5,5±0,6
	P	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Medelvärde ± SEM. n. s. = ej signifikant. t⁻¹ = t = timma

Glykosterans, plasmainsulin och lipider (IV)

Figur 5 visar resultatet av glykosteranstest och insulinvärden. De vältränade männen visade en högre glykosterans än "kontroller" (6). Patienter med intermittert hälsa skilde sig inte från "kontroller" förutom vid 30 minuters observationen ($p < 0,05$). Glykosteranskurvan hos dessa patienter var sålunda något flackare än hos "kontroller". Insulinnivån eller summan av insulinvärdena hos de tränade männen var avsevärt lägre än hos "kontroller" (6). Patienter med intermittert hälsa skilde sig från de vältränade männen endast vid två observationspunkter ($p < 0,05$). Insulinkurvan var alltså liksom glykoskurvan något flackare.

Patienterna med claudicatio intermittens visade värden liknande dem, som man finner hos vältränade män med avseende på succinoxidasaktivitet och inkorporationshastighet av glykos-kol till olika metaboliter.

Patienter med hög stenosis visade lägre insulinvärden än patienter med låg stenosis. Det framgår ur Figur 6 att patienter med hög stenosis hade lika låga insulinvärden som de vältränade männen medan patienter med låg stenosis hade högre värden. De senare patienterna hade dock lägre värden än "kontroller" vid 30, 60 och 90 minuters observationen liksom beträffande summan av insulinvärdena ($p < 0,05$). Det fanns ingen signifikant skillnad mellan blodglykosvärden hos patienter med hög och låg stenosis. Plasmatriglyceridvärdena var högre hos patienter med låg stenosis än hos patienter med hög stenosis ($2p < 0,05$ jämfört med "kontroller"). Det fanns bara en trend ($p < 0,10$) till högre triglyceridvärden hos patienter med hög stenosis jämfört med "kontroller".

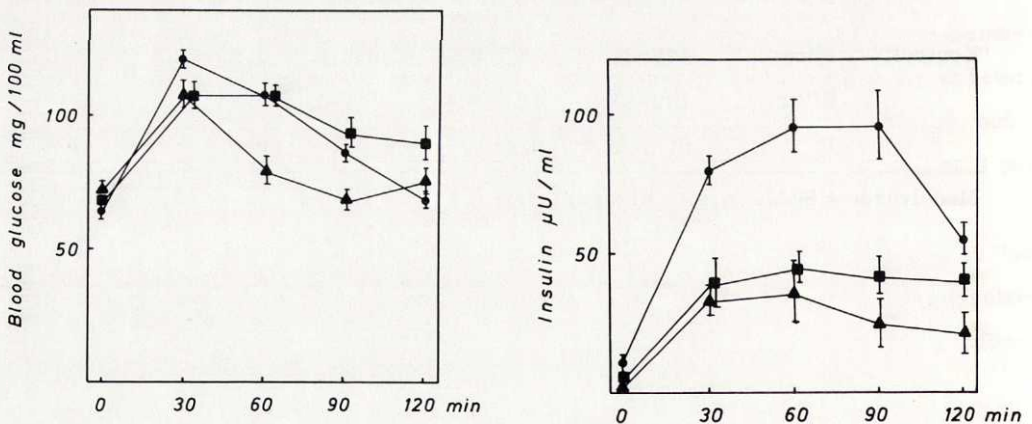


Fig. 5. Blodglykos- och plasmainsulinvärden efter peroral glykosteranstest hos icke-diabetiska patienter med claudicatio intermittens ■, fysiskt vältränade medelålders män ▲ och "kontroller" ●. Medelvärden ± SEM.

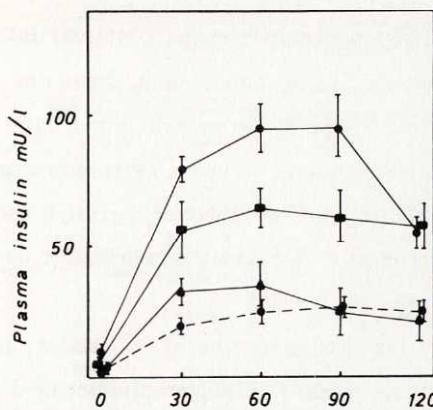


Fig. 6. Plasmainsulinvärden efter peroral glykosteranstest hos icke diabetiska patienter med claudicatio intermittens med hög stenosis ●-●-● och låg stenosis ■-■-■ jämfört med fysiskt vältränade medelålders män ▲-▲-▲ och kontroller ○-○-○. Medelvärden±SEM.

Fyra patienter med intermitterent hälsa hade tränats på sjukhus under sjukgymnasts ledning. Två av dem hade låg stenosis och de visade avsevärt lägre insulinvärden efter träning medan två patienter med hög stenosis och låga plasmainsulinvärden inte visade ytterligare minskning efter fysisk träning.

Glykogeninnehåll i benmuskulatur och durationen av benarbete hos patienter med intermitterent hälsa (V)

Fyra av sex claudicatio intermittens-patienter erhöi i likhet med normalindivider en supranormal glykogenhalt i muskulaturen när de efter fysisk träning tömt sina glykogendepåer och därefter erhöi glykosrik föda i två dagar. Då glykogenhalten var supranormal kunde dessa utföra benarbete under längre tid än vid normal glykogenhalt. Den ökade arbetsdurationen korrelerade väl med ökningen i glykogenhalt i vastusmuskulaturen. Då glykogenhalten ånyo sjunkit till initialvärdet sjönk ånyo arbetsdurationen.

Gånganalys av patienter med claudicatio intermittens före och efter fysisk träning (III)

Det fanns ingen systematisk skillnad mellan normalindivider och patienter med intermitterent hälsa förutom beträffande X-kraften vilken var något kraftigare än hos normalindivider. Ett signifikant högre värde för vänster fot ($2p < 0,01$) och en tendens till signifikans för höger fot ($2p < 0,064$) påvisades. Steghastigheten skilde sig inte mellan patientgrupp och "kontrollgrupp". Patienter med intermitterent hälsa gick med en steghastighet på 97 steg/min (SEM±3,32). Normalgruppen gick med 103 steg/min (SEM±2,39). Det fanns ingen skillnad mellan durationen på stödfasen i grupperna.

Likhet mellan kraftkurvorna hos de två grupperna fanns också beträffande den generella formen. Precis som hos personer med normal gång registrerades nästan

identiska kraftkurvor under tre på varandra följande gångexperiment. Detta var fallet även om patienterna utförde en serie tåhävningar mellan två experiment. Även om dessa tåhävningar måste avbrytas på grund av smärta kunde patienterna strax där- efter gå helt obehindrat över gångbanan. Muskelaktiviteten i de nedre extremiteterna var god hos alla patienter med claudicatio intermittens enligt elektromyografisk under- sökning. Några avvikelser beträffande koordinationen från normalt gångmönster ob- serverades inte heller.

Fyra personer undersöktes efter en fysisk träningsperiod på 6 månader. Hos dessa ökade gångtoleransen och analys av kraftkurvor efter träningen jämfört med de krafter som registrerades före träningsperioden skilde sig inte i nämnvärd grad.

Arteriell rekonstruktiv kirurgi hos patienter med perifer arteriell insuffici- ens. Effekt på metabolisk aktivitet i skelettmuskulatur (VI)

Patienter med intermittent hälta (7 patienter)

Fem av patienterna var symptomfria med goda distala pulsar och obegränsad gångförmåga vid tiden för efterundersökningen. Operationen misslyckades i ett fall och i ett annat reocluderade artären två månader före efterundersökningen. Vid tid- punkten för operationen hade patienterna normal glykogen- och triglyceridhalt i muskelvävnad men signifikant ökad fosfolipid och kolesterolkoncentration ($p < 0,025$ och $p < 0,025$) respektive) jämfört med normala kontroller. Vid efterundersökningen hade alla patienter med lyckad operation ökad glykogenhalt och minskad koncentrationen av fosfolipid och kolesterol i muskelvävnad. I de fall operationen misslyckades eller reoklusion inträffade var motsvarande värden oförändrade.

I överensstämmelse med tidigare rapporter (26) var succinoxidasaktivi- teten och inkorporationshastigheten av glykos till glykogen, lipider och koldioxid signi- fikant^{ökade} i muskelvävnaden hos claudicatio-patienter jämfört med normalindivider. I detta lilla material fanns endast tendens till ökad succinoxidasaktivitet, men ökningen i de andra metaboliska parametrarna var mycket hög ($p < 0,0025$). Vid tiden för efter- undersökningen registrerades hos alla patienter med goda operationsresultat en minskad succinoxidasaktivitet och en minskad inkorporationshastighet av glykos-kol till glyko- gen, lipider, laktat och koldioxid i muskelvävnad. Hos patienter där operationen miss- lyckades var de metaboliska parametrarna oförändrade.

Patienter med incipient eller manifest gangrän (5 patienter)

Hos en patient var det operativa resultatet gott, dvs patienten blev helt fri från symptom. Hos denne patient hade succinoxidasaktivitet och inkorporationshastig-

het av glykos-kol till glykogen, lipider, laktat och koldioxid i muskelvävnad ökat till samma värden som ses hos normala kontroller.

Hos 2 patienter var operationsresultatet måttligt bra, dvs gangränhotet hade försvunnit men patienterna hade kvarvarande claudicatio-symptom. Hos båda dessa patienter ökade succinoxidasaktiviteten och inkorporationshastigheten av glykos-kol till metaboliter i muskelvävnaden till högre värden än de man ser hos normala otränade individer. Värdena var jämförbara med dem man ser hos obehandlade claudicatio-patienter. I det fall där operationen misslyckades hade den metaboliska aktiviteten i muskelvävnaden minskat till mycket låga värden. Amputation blev nödvändig hos denna patient en kort tid efter efterundersökningen.

DISKUSSION

A. Lokala förhållanden bidragande till förbättrad gångförmåga efter fysisk träning vid perifer arteriell insufficiens

Symptomen vid claudicatio intermittens blir tydliga först då blodflödet sjunker under en viss nivå. Det var därför naturligt att man tänkte sig, att en blodflödesökning med ökad O_2 -transport skulle vara bakomliggande orsak till den ökning i gångförmåga som erhålles efter fysisk träning. Ett flertal arbeten har ägnats åt blodflödesstudier i samband med träning utan att entydiga resultat tydande på ökat blodflöde har kunnat påvisas (35 , 47 , 59). I arbete I och II påvisades i likhet med andra författare ökning i gångtoleransen efter fysisk träning. Redan efter en månads träning sågs en signifikant ökning i gångtoleransen, både den gångtolerans som är begränsad av initial smärta och den maximala gångtoleransen i träningsgruppen. I arbete II fann vi dock även i "kontrollgruppen" en ökad gångtolerans, vilket vi ej sett tidigare och vilket andra författare ej heller rapporterat tidigare. Denna ökning i "kontrollgruppen" synes bero på att patienterna även i denna grupp började att träna i viss utsträckning under den tid studien pågick. På grund av den ökade propagandan i press och TV under senare år till förmån för ökad fysisk aktivitet, särskilt vid hjärt-kärlsjukdomar, är det svårt att erhålla en helt opåverkad kontrollgrupp. När förändringarna av gångförmåga jämfördes med utgångsvärdet fann man ingen signifikant skillnad mellan träningsgrupp och "kontrollgrupp". Detta är i överensstämmelse med en annan studie, där man redovisade träningseffekten hos patienter med hjärtsjukdom. I denna studie fann man också en ökning beträffande den fysiska prestationsförmågan i "kontrollgruppen" (42).

När det gäller förändringar i blodflöde, både i vila och vid maximal dilatation,

fann vi inga signifikanta förändringar varken inom träningsgruppen eller "kontrollgruppen" under den pågående studien (I, II). När förändringarna från utgångsvärdet jämfördes i de båda grupperna var det en tendens till skillnad mellan träningsgrupp och "kontrollgrupp" efter 4 månaders träning ($2p < 0,10$). Om endast hänsyn tas till riktningen av förändringen och analys enligt kontingenstabell utfördes, fanns en signifikant ökning i blodflödet vid maximal dilatation i träningsgruppen jämfört med "kontrollgruppen" efter 4 månaders träning ($2p < 0,05$).

Efter 4 månader registrerades i en mindre grupp av de patienter som tränat ($n=13$) en reduktion av den perifera resistensen vid maximal dilatation och det fanns en signifikant skillnad mellan träningsgrupp och "kontrollgrupp" ($n=11$) beträffande den perifera resistensen ($2p < 0,05$). Sålunda tycks det sannolikt, att man hos patienter som har tränat får en ökad förmåga att dilatera blodkärlen vid maximal dilatation efter träning. Det lokala systoliska blodtrycket i vaden var oförändrat både i "kontrollgruppen" och i träningsgruppen och det var ingen skillnad mellan grupperna. Detta står inte i överensstämmelse med en tidigare studie utförd av Skinner och Strandness (47). Dessa författare angav ett ökat systoliskt blodtryck i benet efter träning. Dessa författare mätte dock blodtrycket i ankelhöjd och detta kan eventuellt ha en viss betydelse och förklara skillnaden i resultat. Tryckgradienten var oförändrad i båda grupperna och ingen skillnad mellan grupperna påvisades.

Vi fann ingen korrelation mellan ökningen i gångtolerans och ökningen i blodflödeskapacitet. Våra tidigare resultat (28) liksom resultat från andra grupper (35, 36, 47, 59, 60) tyder på att den välkända ökningen i gångtolerans efter fysisk träning ej kan förklaras av en flödesökning. Detta kan sägas därför att när de individuella fallen studeras, ses en ökning i gångtolerans även om man har ett minskat blodflöde (se Fig. 3 och 4). I arbete I har vi redovisat en annan mekanism för ökning i gångtolerans, nämligen den förändrade metaboliska aktiviteten i skelettmuskulaturen efter fysisk träning. Som stöd för denna hypotes påvisades en signifikant korrelation mellan ökningen i gångtolerans och ökningen i inkorporationshastighet av glykos-kol till olika metaboliter i de individuella fallen förutom när det gäller inkorporationshastigheten till lipider. Signifikant korrelation mellan stegringen i succinoxidasaktivitet och ökningen i gångförmåga fanns även.

Dessa resultat kan förklara resultaten hos andra författare (60). Zetterqvist rapporterade nämligen ett oförändrat maximalt blodflöde till det sjuka benet efter en fysisk träningsperiod, och förutom detta fann han en signifikant minskning av den venösa syrgasmättnaden i femoralven efter träning.

Den ökade inkorporationshastigheten av glykos-kol till glykogen, CO₂ (arbete I) och den höga insulinkänsligheten (I,IV) hos dessa patienter ger också skäl till att förmoda en mer effektiv glykosassimilation in vivo. Denna glykosassimilation, vilken ytterligare ökar efter fysisk träning kan tas som tecken på ett effektivare substratutnyttjande.

Den ändrade metaboliska aktiviteten hos claudicatio-patienter tycks alltså kunna kompensera för det minskade blodflödet (25) och denna metaboliska förändring kan dessutom ökas ytterligare genom fysisk träning (I). Liksom hos normala individer kunde patienterna med intermitterent hälta vid supranormalt glykogeninnehåll i muskulaturen utföra muskelarbete under längre tid, men då glykogenhalten var låg minskade arbetsdurationen. Den ökade arbetsdurationen var alltså ett temporärt fenomen och tycktes ej vara kopplat till förbättringen i gångförmåga hos dessa patienter.

En bättre muskelkoordination eller som följd av detta en ändrad gångteknik nämns ofta som en av de faktorer vilka skulle kunna förklara den förbättrade gångförmågan (44 , 60). Muskelkoordinationen i benen på claudicatio-patienter (III) skilde sig inte från den man ser hos normala individer bedömt från EMG-aktivitet. Gånganalys utförd med stegkraftplattor avslöjade inte några stora deviationer i gångmönstret hos patienter med claudicatio intermittens jämfört med normalindividers gångmönster. Efter en period av fysisk träning fanns det endast några mindre förändringar i de individuella fallen. Dessa förändringar i gångmönstret måste vara av liten, om ens av någon betydelse för den förbättrade gångtoleransen.

Gången är en mycket komplicerad rörelseakt beroende av samspelet mellan nervfunktion, muskelkoordination och ledfunktion. Det är därför helt förståeligt att en sjukdom som claudicatio intermittens med ingen eller mycket ringa påverkan på CNS (eller ledfunktion) ej ger större förändringar i gångmönstret. Ej heller kan man vänta sig stora förändringar efter en så relativt kort träningsperiod som 6 månader, då det tar år att inöva ett gångmönster.

När blodflödet till benen har minskat under en viss nivå får patienterna vilosmärter som tecken på den nedsatta cirkulationen. När cirkulationen har nått låga värden förlorar skelettmuskulaturen sin förmåga till adaptation, dvs den ökade metaboliska aktivitet som man ser hos patienter med claudicatio intermittens går förlorad och den metaboliska aktiviteten minskar betydligt (25). Det måste alltså finnas ett mycket intimt samspel mellan blodflödet till muskulaturen och muskelmetabolismen. Vår studie beträffande effekt av rekonstruktiv kärlkirurgi (VI) konfir-

merar detta. Innan rekonstruktiv kärlkirurgi utfördes var den metaboliska aktiviteten hos patienter med claudicatio intermittens hög. Denna aktivitet reducerades till "normala" värden efter lyckad rekonstruktion, dvs blodflödet återställdes till normal nivå. Om det kirurgiska ingreppet ej lyckades, dvs om cirkulationen kvarstod oförändrad förblev den metaboliska aktiviteten också oförändrad. Hos patienter med gangrän var den metaboliska aktiviteten innan operation mycket låg i benmuskulaturen. Om det kirurgiska ingreppet återställde flödet till normal nivå nådde den metaboliska aktiviteten åter normala värden, men om den rekonstruktiva kirurgien bara lyckades delvis, dvs gangränhotet ändrades till intermittent hälta, ändrades den metaboliska aktiviteten från subnormala till supranormala värden. Detta intima samband mellan blodflöde och metabolisk aktivitet har också visats hos fysiskt vältränade personer: som ett resultat av fysisk träning erhåller man en ökad metabolisk aktivitet i den tränade skelettmuskulaturen och kanske som en följd härav minskat blodflöde per gram muskelvävnad per minut efter träning jämfört med före träning på samma arbetsbelastning (49 , 55).

Wahren et al. (53) visade att vältränade friska män ^{vid} 52-59 års ålder hade en hypokinetisk cirkulation i benmuskulaturen vid bearbeta jämfört med individer som var 25-30 år gamla. Den hypokinetiska cirkulationen kompensterades delvis av en högre arteriovenös syrgasextraktion.

B. Generella metaboliska förhållanden

Hyperlipidemi anses vara en av riskfaktorerna när det gäller utvecklandet eller påskyndandet av den aterosklerotiska processen. Hos patienter med denna metaboliska störning har ofta observerats för höga plasmainsulinnivåer i relation till glykoskoncentrationen i blodet under en glykostoleranstest. Detta har också observerats hos patienter med perifer arteriell kärlsjukdom (18 , 19 , 33 , 48). Denna abnormt förhöjda plasmainsulinnivå har ansetts vara en följd av nedsatt känslighet i de perifera vävnaderna för insulin. Fysiskt vältränade, medelålders män har en mycket uttalad och hög insulinkänslighet perifert (6). Dessa fysiskt vältränade män har en ökad metabolisk aktivitet i muskulaturen med avseende på aerob och anaerob glykosmetabolism. Man ansåg att denna ökade metaboliska aktivitet i muskulaturen direkt kunde orsaka den förbättrade glykosassimilationen hos dessa vältränade personer. Man ansåg också att den ökade metaboliska aktiviteten i muskulaturen kunde vara orsak till den ökade insulinkänslighet som registreras efter fysisk träning.

Patienter med intermittently hälta har liknande metabolisk adaptation i den

muskulatur som har nedsatt blodflöde (26) trots att de inte är fysiskt aktiva. I arbete IV studerades 16 patienter med intermittent hälta - ingen hade diabetes - med avseende på plasmainsulinkoncentration i samband med glykosteranstest och med avseende på plasmakolesterol och triglyceridkoncentrationer samt metabolisk aktivitet i skelettmuskulatur. Patienterna med intermittent hälta hade lika låga plasmainsulinvärden i samband med peroral glykosteranstest som friska, vältränade, medelålders män och båda dessa grupper hade avsevärt lägre värden än kontroller. Den låga plasmainsulinkoncentrationen var mer uttalad hos patienter med claudicatio intermittens, om patienterna hade högt beläget arteriellt hinder än hos de patienter som hade lågt beläget hinder.

Vi fann också en lägre plasmatriglyceridkoncentration i den förra gruppen än i den senare. Fynden med normal glykosterans och låga plasmainsulinnivåer hos patienter med intermittent hälta och hos vältränade män tyder på en hög insulinkänslighet i den perifera vävnaden.

Succinoxidasaktivitet liksom inkorporationshastighet in vitro av glykos-kol till glykogen, lipider och CO_2 var högre i muskelvävnad från patienter med intermittent hälta och de vältränade männen än hos kontroller. Detta fynd tyder på att adaptationen i muskelmetabolism kan vara av betydelse för den ökade insulinkänslighet i perifer vävnad som ses efter fysisk träning. Denna hypotes stärks ytterligare av det faktum att de patienter som hade hög stenosis, alltså med en större mängd adapterad muskelvävnad, visade den mest uttalade insulinkänsligheten. I den gruppen var även triglyceridhalten lägre än hos övriga.

I många översiktsartiklar angående patienter med intermittent hälta (8, 31, 32, 51, 52) finner man, att bara en liten del av patienterna försämras i så hög grad, att de måste amputeras (enl Boyd 1,4%/år). De ovan redovisade fynden kan kanske influera på sjukdomens progress. Den sänkta triglyceridhalten medför elimination av en av riskfaktorerna för progress av ateroskleros och fysisk träning hos dessa patienter (I) tycks ytterligare minska triglyceridhalten. Detta kan vara förklaring till att sjukdomsprocessen möjligtvis avstannar.

I nedanstående tabell (III) jämföres claudicatio intermittenspatienter med normalindivider. Dessutom redovisas de förändringar som ses efter fysisk träning.

Tabell III. Effekt av fysisk träning hos patienter med claudicatio intermittens. Jämförelse med normalindivid samt förändring efter fysisk träning

	Jämförelse med normalindivid	Förändring efter fysisk träning
<u>In vivo</u>		
Gångförmåga	Nedsatt	Ökad
Isometrisk muskelstyrka	Nedsatt	Oförändrad
Gångmekanik	Oförändrad	Oförändrad
Fysisk prestationsförmåga	Nedsatt (huvudsakl begränsad av bensmärter)	Ökad
Maximalt blodflöde i vaden	Nedsatt	Oförändrat
Glykosterans	Ökad	Tendens till ytterligare ökad glykosterans
Insulinkänslighet	Ökad	Tendens till ytterligare insulinkänslighet
Plasmatriglycerider	Ökning	Lätt minskning
Plasmakolesterol	Ökning	Oförändrat
<u>In vitro (muskelvävnad)</u>		
Glykogenhalt	Oförändrad → ökad	Oförändrad
Fosfolipidhalt	Ökad	Ytterligare ökning
Triglyceridhalt	Oförändrad	Oförändrad
Kolesterolhalt	Oförändrad	Ökad
Succinoxidasaktivitet	Ökad	Ytterligare ökning
Inkorporationshastighet av glykos-kol till metaboliter	Ökad	Ytterligare ökning
Inkorporationshastighet av glykos-kol till laktat	Ökad	Minskning

SUMMARY

- A. Physical training of patients with intermittent claudication causes:
1. Increased walking tolerance, in spite of unchanged gait technique
 2. Increased working capacity
 3. Unchanged isometric muscle strength in the legs
 4. a/ Unchanged maximal calf blood flow
b/ Unchanged systolic pressure gradient between the systemic circulation and the local vascular bed
 5. Increased metabolic activity in the skeletal muscles
- B. At supranormal glycogen content in the leg muscles the patients with intermittent claudication could perform leg work for a longer period of time than with normal glycogen content. This was only a temporarily phenomenon and does not seem to be connected with the increase in walking tolerance observed after physical training.
- C. Reconstructive arterial surgery causes:
At successful surgery, i.e. when the circulation was restored to normal, the metabolic activity in the skeletal muscles decreased towards normal values.

CONCLUSION

These results confirm that physical training of patients with intermittent claudication increases their walking capacity.

TILLKÄNNAGIVANDE

Denna studie har genomförts med ekonomisk hjälp från Statens Medicinska Forskningsråd (projektnr 536), Greta och Einar Askers stiftelse (59405501-4) samt Axel L. Larssons donationsfond (59405502-2).

LITTERATUR

1. Adolfsson, S., Isaksson, O., Hjalmarsson, Å.: Effect on insulin on glycogen synthesis and synthetase enzyme activity in the perfused rat heart. *Biochem Biophys Acta* 279:146, 1972.
2. Allen, E.V., Barker, N.W., Hines, E.A.Jr.: *Peripheral vascular diseases*. W.B.Saunders Co, Philadelphia, 1955.
3. Alpert, J.S., Larsen, J.S., Lassen, N.A.: Exercise and intermittent claudication. Blood flow in the calf muscle during walking studied by the Xenon-133 clearance method. *Circulation* 39:353, 1969.
4. Bergström, J.: Muscle electrolytes in man. Determined by neuron activation analyses on needle biopsy specimens. A study on normal subjects, kidney patients and patients with chronic diarrhea. *Scand J Clin Lab Invest, Suppl* 68, 1962.
5. Björntorp, P., Fahlén, M., Holm, J., Scherstén, T., Szostak, V.: Determination of succinic oxidase activity in human skeletal muscle. *Scand J Clin Lab Invest* 26:145, 1970.
6. Björntorp, P., Fahlén, M., Grimby, G., Gustafsson, A., Holm, J., Rehnström, P., Scherstén, T.: Carbohydrate and lipid metabolism in middle-aged physically well-trained men. *Metabolism* 21:1037, 1972.
7. Bonde-Petersen, F.: The effects of varying walking speeds when measuring the claudication distance on horizontal and sloping levels. *Acta Chir Scand* 133:627, 1967.
8. Boyd, A.M.: The natural cause of arterial sclerosis of the lower extremities. *Proc Soc Med* 55:591, 1962.
9. Buerger, L.: *The circulatory disturbances of the extremities*. Philadelphia, 1924.
10. Carlsöö, S.: *How man moves*. Kinesiological studies and methods. Heine-mann, London pp. 38-39, 45-53, 109, 115, 1972.
11. Clausen, J.P., Trap-Jensen, J.: Effects of training on the distribution of cardiac output in patients with coronary artery disease. *Circulation* XIII, 1970.
12. Dahn, I.: On the diagnosis of obliterative arterial disease with special reference to venous occlusion plethysmography. Thesis, 1965, Lund, Sweden.
13. Dahn, I., Halböök, T.: Simultaneous blood flow measurements by water and strain gauge plethysmography. *Scand J Clin Lab Invest* 25:4, 1970.
14. Erb, W.: Über das "intermitterende Hinken" und nervöse Störungen in Folge vom Gefässerkrankungen. *Deutsche Zeitschr f Nervenheilkunde* 13:1, 1898.
15. Eckstein, R.W.: Effect of exercise and coronary artery narrowing on collateral circulation. *Circ Res* 5:230, 1957.
16. Foley, W.T.: Treatment of gangrene of the feet and legs by walking. *Circulation* XV:689, 1957.
17. Folkow, B., Neil, E.: In *Circulation*, chapt 7:75, Oxford Univ Press, 1971.
18. Ghilchik, N.W., Morris, A.S.: Abnormal insulin response in patients with small vessel disease. *Lancet* II:1227, 1971.
19. Ghilchik, N.W., Morris, A.S.: Insulin response to glucose in patients with peripheral vascular disease, artheritis and Raynaud's phenomenon. *Lancet* II:1229, 1971.

20. Gollnick, P.D., King, W.D.: The immediate and chronic effect of exercise on number and structures of skeletal muscle mitochondria. In *Biochemistry of exercise*. Basel/New York, S.Karger p. 239, 1969.
21. Gollnick, P.D., King, W.D.: Effect of exercise and training on mitochondria of rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 216:1502, 1969.
22. Gundersen, J.: Segmental measurements of systolic blood pressure in the extremities including the thumb and great toe. *Acta Chir Scand*, Suppl 426, 1972.
23. Holloszy, J.O.: Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 242:2278, 1967.
24. Holm, J., Björntorp, P., Fahlén, M., Scherstén, T.: Enzymförändringar i muskulatur vid perifer arteriell insufficiens. *Nord Mæd* 84:1349, 1970.
25. Holm, J.: Skeletal muscle metabolism in patients with peripheral arterial insufficiency. Thesis 1972.
26. Holm, J., Björntorp, P., Scherstén, T.: Metabolic activity in human skeletal muscle. Effect of peripheral arterial insufficiency. *Europ J Clin Invest* 2:321, 1972.
27. Holm, J., Scherstén, T.: In vitro metabolism of glucose by human skeletal muscle. Method and normal values. *Scand J Clin Lab Invest* 29: 99, 1972.
28. Holm, J., Dahllöf, A.-G., Björntorp, P., Scherstén, T.: Enzyme studies in muscles of patients with intermittent claudication. Effect of training. *Scand J Clin Lab Invest* 31:201, 1973.
29. Hultman, E.: Muscle glycogen in man determined in needle biopsy specimens. Method and normal values. *Scand J Clin Lab Invest* 19:209, 1967.
30. Höök, O., Tornvall, G.: Apparatus and methods for determination of isometric muscle strength in man. *Scand J Rehab Med* 1:139, 1969.
31. Imbembo, A.L., Smith, G.W.: Surgical aspects of peripheral vascular disease. *J Amer Ger Soc* XXII:344, 1974.
32. Kannel, W.B.: The national history of atherosclerosis obliterans. In *Peripheral vascular disease*. Cardiovascular clinics. F.A.Davies Co, Philadelphia, 1971.
33. Kingsbury, K.G.: The relation between glucose tolerance and atherosclerotic vascular disease. *Lancet* II:1374, 1966.
34. Kraus, H., Kirsten, R., Wolff, J.R.: Die Wirkung von Schwimm- und Lauftraining auf die celluläre Funktion und Struktur des Muskels. *Pflügers Arch Ges Physiol* 308:57, 1969.
35. Larsen, O.A., Lassen, N.A.: Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet* II:1093, 1966.
36. Lassen, N.A., Larsen, O.A.: Effect of training on the circulation in ischemic muscle tissue. Observations of calf muscle blood flow in patients with intermittent claudication and a discussion of the myocardial blood flow changes in patients with angina pectoris. In *Coronary heart disease and physical fitness*. (ed. Larsen, O.A., Malmberg, R.) pp. 163-167, Munksgaard, Köpenhamn, 1971.
37. Morgan, T.E., Cobb, L.A., Short, F.A., Ross, R., Gunn, D.R.: Effects of long-term exercise on human muscle mitochondria. In *Muscle Metabolism during exercise* (ed. Pernow & Saltin), pp. 87-95, Plenum Press, New York, 1971.
38. Odén, A., Wedel, H.: Arguments for Fisher permutation test. Technical report No. 14, 1973. Dept. of Mathematics, Univ of Gothenburg.

39. Porjé, I.G., Lundberg, A.: Preliminära erfarenheter av systematisk muskelträning vid claudicatio intermittens. *Opusc Med* 8:211, 1957.
40. Rushmer, R.F.: In *Cardiovascular dynamics*, chapt 5:157. W.B.Saunders Co, Philadelphia, 1970.
41. Sanne, H., Sivertsson, R.: The effect of exercise on the development of collateral circulation after experimental occlusion of the femoral artery in the cat. *Acta Physiol Scand* 73:257, 1968.
42. Sanne, H.: Exercise tolerance and physical training of non-selected patients after myocardial infarction. Thesis. Gotab, Göteborg. Suppl 551 *Acta Med Scand*, 1973.
43. Scherstén, T., Holm, J., Björntorp, P.: Metabolic adaptation in muscle tissue in patients with arterial insufficiency. *Europ J Clin Invest* 1:390, 1971.
44. Schoop, W.: Mechanism of beneficial action of daily walking training of patients with intermittent claudication. *Scand J Clin Lab Invest, Suppl* 128, 31:197, 1973.
45. Siegel, S.: *Non-parametric statistics for the behavioral sciences*. New York, McGraw-Hill, 1965.
46. Sjöstrand, T.: Exercise tests. In *Clinical physiology*, p. 515. Svenska Bokförlaget, 1967.
47. Skinner, J.S., Strandness, D.E.Jr.: Exercise and intermittent claudication. II. Effect of physical training. *Circulation* 36:23, 1967.
48. Sloan, J.M., McKay, J.S., Sheridan, B.: The incidence of plasma insulin, blood sugar and serum lipid abnormalities in patients with atherosclerotic disease. *Diabetol* 7:431, 1971.
49. Stenberg, J.: Muscle blood flow during exercise. Effect of training. In *Coronary heart disease and physical fitness* (ed. O.A.Larsen & R.O.Malmberg), pp. 80-83. Munksgaard, Köpenhamn, 1971.
50. Sylvan, F.: *Fortschritte der Medizin*. 54:297, 1936.
51. Taylor, G.W.: In *Peripheral blood flow, blood pressure, and metabolism in occlusive arterial disease*. *Scand J Clin Lab Invest, Suppl* 128:225, 1973.
52. Ulrich, J., Engell, H.C., Siggaard-Andersen, J.: A plethysmographic study of the spontaneous cause of obliterative arterial disease in the lower leg. *Scand J Clin Lab Invest, Suppl* 28:197, 1973.
53. Wahren, J., Saltin, B., Johrfeldt, L., Pernow, B.: Influence of age on the local circulatory adaptation to leg exercise. *Scand J Clin Lab Invest* 33:79, 1974.
54. Varnauskas, E., Bergman, H., Houk, P., Björntorp, P.: Haemodynamic effects of physical training in coronary patients. *Lancet* II:8, 1966.
55. Varnauskas, E., Björntorp, P., Fahlén, M., Prerovsky, I., Stenberg, J.: Effects on physical training on exercise blood flow and succinic dehydrogenase in skeletal muscle. *Cardiovasc Res* 4:418, 1970.
56. Weber, E.: *Einfl. psych. Tätigkeit a.d. Körper*. Berlin, 1911.
57. Whitney, R.J.: The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol* 121:1, 1953.
58. Wisham, L., Abrahamsson, A.S., Ebel, A.: Value of exercise in peripheral arterial disease. *J A M A* 153:10, 1953.
59. Zetterqvist, S.: The effect of active training on the nutritive blood flow in exercising ischemic legs. *Scand J Clin Lab Invest* 25:101, 1970.

60. Zetterqvist, S.: Effect of training in intermittent claudication. Redistribution of blood flow due to training. In Coronary heart disease and physical fitness (ed. O.A.Larsen & R.O.Malmborg), pp. 158-162. Munksgaard, Köpenhamn, 1971.

På grund av upphovsrättsliga skäl kan vissa ingående delarbeten ej publiceras här.
För en fullständig lista av ingående delarbeten, se avhandlingens början.

Due to copyright law limitations, certain papers may not be published here.
For a complete list of papers, see the beginning of the dissertation.



GÖTEBORGS UNIVERSITET

20.5.75.

Kungsbacka
ELANDERS BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG
1975