

Daniel Omersa¹, Marjan Zaletel²

Elastične značilnosti arterij in možganskožilne bolezni

Elastic Properties of Arteries and Cerebrovascular Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijska togost, podajnost, patofiziologija, metode, možganskožilne bolezni

V preteklih letih se je pokazalo, da imajo spremenjene elastične lastnosti arterij neodvisno vlogo pri nastanku različnih srčno-žilnih in možganskožilnih bolezni. Pokazalo se je, da je povečana togost arterij neodvisni dejavnik tveganja za nastanek disekcije aorte in karotidne arterije, kronične ledvične odpovedi, ateroskleroze in za povečano umrljivost pri bolnikih z možganskožilnimi boleznimi. Žilje mora s svojim raztezanjem skrbeti za neprestan pretok krvi skozi tkiva. Posebna zgradba žilne stene z gladkimi mišičnimi celicami ter posebno urejenimi vlakni elastina in kolagena omogoča fiziološko nelinearno povečevanje elastičnosti in blaženje pulzirajočega pretoka. Predvsem ob staranju, različnih vnetnih in drugih procesih, pri katerih pride do preoblikovanja vlaken zaradi aktiviranja signalnih poti in posledičnega aktiviranja metaloproteaz ter hipertrofije kolagenskih vlaken, se poveča togost in zmanjša podajnost predvsem elastičnih arterij. Z uporabo doplerskih in drugih metod lahko izmerimo različne indekse arterijske podajnosti, kot so hitrost pulznega vala, avgmentacijski indeks, arterijska podajnost, indeks beta in elastični modul, ki so se pokazali kot napovedni dejavniki pri ishemični možganski kapi. Povečana togost elastičnih karotidnih arterij je pomemben dejavnik tveganja in možen povzročitelj ishemičnih dogodkov, ki se pri slikanju z magnetno resonanco na T2-obteženih slikah kažejo kot levkoaraijoza.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial stiffness, compliance, pathophysiology, methods, cerebrovascular diseases

Over the past few years, several studies have shown that elastic properties of arteries independently correlate with the risk of various cardiovascular and cerebrovascular conditions. Furthermore, increased stiffness of the arterial tree appears to be an independent risk factor for atherosclerosis, end-stage renal disease, and aortic and carotid dissection. It has also been associated with increased mortality rate in patients with cerebrovascular disease. Due to its nonlinear elastic properties, the vascular tree has the ability to buffer pulsatile flow and thereby ensure constant tissue perfusion. The physiological function of the arterial tree is supported by the special organization of the arterial wall consisting of smooth muscle cells with collagen and elastin fibres. Due to special cell signalling which takes place during inflammation and the effect of other stimuli, remodelling of extracellular matrix occurs. Subsequently, hypertrophy of collagen fibres and activation of metalloproteases occur and they eventually lead to the stiffening of elastic arteries. Using Doppler echography and other met-

¹ Daniel Omersa, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; dane.omersa@gmail.com

² Prof. dr. Marjan Zaletel, dr. med., svetnik, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

hods, it is possible to measure several stiffness indices, such as: pulse wave velocity, augmentation index, arterial compliance, beta index and elastic module, all of which have proved to be of predictive value for ischemic cerebral stroke. Increased stiffness of the carotid arteries is an important risk factor and a possible cause of ischemic events, which can be shown on brain MRI as white matter hyperintensities or leukoaraiosis.

UVOD

Zmanjšana elastičnost in togost velikih in srednje velikih arterij sta strukturni in funkcionalni spremembi lastnosti žilne stene, ki sta povezani s srčno-žilnimi in z možganskožilnimi dejavniki tveganja (1, 2). Pokazali so, da je večja togost aorte močan in neodvisen napovedni dejavnik srčno-žilne in možganskožilne umrljivosti pri bolnikih z esencialno hipertenzijo (3, 4). Togost karotidnih arterij je povezana z aterosklerozo na različnih mestih na arterijskem žilnem drevesu, z zožitvami arteriol v mrežnici in spontano disekcijo vratnih arterij (5-7). Proces ateroskleroze, ki je žariščno vnetje intime in privede do zožanja žilne svetline, moramo ločiti od arterioskleroze, pri kateri pride do razpršene zadebelitve in remodeliranja medije. Spremembe na mediji pri arteriosklerozi posledično povzročijo povečano togost žile. Longitudinalna raziskava je pokazala, da je povečana togost karotidnih arterij neodvisni napovedni dejavnik srčno-žilne umrljivosti in končne ledvične odpovedi (8). Zato želimo v pričujočem prispevku razpravljati o fizioloških mehanskih značilnostih arterij in njihovi spremembi pri patoloških stanjih. Navedli bomo metode, s katerimi lahko merimo elastične lastnosti arterij, in ugotovljamo, kako bi lahko bile slednje povezane z možganskožilnimi boleznimi.

SESTAVA IN VLOGA ARTERIJ

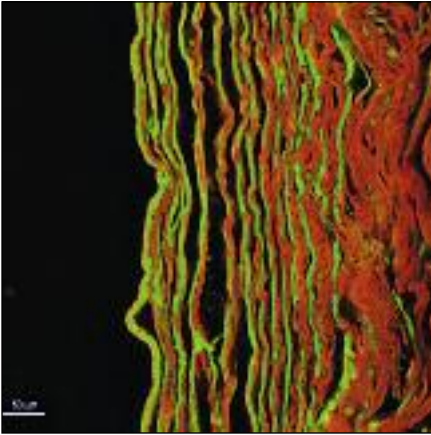
Srce s svojim krčenjem iztiska kri v svetlino arterij, ki morajo zagotoviti ustrezno in neprestano perfuzijo tkiv. Zaradi pulzirajočega delovanja srca imajo arterije poleg distribucijske vloge tudi vlogo blaženja visokih tlakov med iztisom in ustvarjanja stalnega pretoka. Elastične lastnosti stene namreč omogočijo pasivno razširitev v sistoli in skrčenje v diastoli (9).

Arterije morajo kljub svoji raztegljivosti še vedno ohraniti svojo obliko, zato so nelinearne elastične lastnosti ključne. Vrednost izraza

volumske razširljivosti $\frac{E \times h}{R} - P$ (E – elastični modul, h – debelina žile, R – radij, P – tlak) gre ob povečevanju tlaka in konstantnem elastičnem modulu proti 0 (10). Debelina žile se pri večjem tlaku zmanjšuje, radij pa se povečuje. Ko enačba volumske razširljivosti pada proti nič, se začne snov hitro raztegovati. V primeru žil bi to pomenilo nastanek anevrizme. Elastični modul se mora zato eksponentno povečevati z naraščajočim tlakom. Opisano nelinearno povečevanje omogočajo predvsem elastične in trde komponente v žilni steni v obliki kolagena in elastina. Individualno vlogo vsake komponente so prikazali ob selektivnem uničenju obeh vlaken. Raztezanje žilja lahko delimo v dve fazi. Med prvo fazo se žilna stena raztegne hitro in veliko ob povečevanju tlaka, med drugo pa se stena žilja ob povečevanju tlaka le malo raztegne. Začetna velika podajnost je lastnost raztezanja elastinskih vlaken, medtem ko veliko večjo togost žilja v drugi fazi povzroča raztegovanje kolagenskih vlaken (11). Clark in Glagov sta s pomočjo elektronskega mikroskopa pokazala, da je tunika medija elastičnih arterij sestavljena iz koncentrično urejenih gladkih mišičnih celic (12). Med sloji gladke mišičnine je plast elastičnih vlaken, ki je sestavljena iz dveh slojev elastinskih vlaken in vmesnih valovitih kolagenskih vlaken (slika 1).

Sestava kolagena in elastina se razlikuje v perifernem delu žilja, kjer elastinska vlakna zamenjujejo kolagenska in so arterije vse bolj toge in manj podajne. V trebušni aorti se tako za štirikrat poveča razmerje kolagena proti elastinu (13). Zaradi večje podajnosti imajo elastične arterije (npr. aortni lok in njegove veje) največjo vlogo pri blaženju pulzirajočega pretoka, distalne arterije in arteriole pa imajo bolj distribucijsko vlogo (14).

Krčenje srca ustvari pulzni tlak, ki potuje po žilju v obliki vala in se giblje z določeno hitrostjo. Normalna hitrost je približno 3-5 m/s in se poveča v togih arterijah. Ko pulz



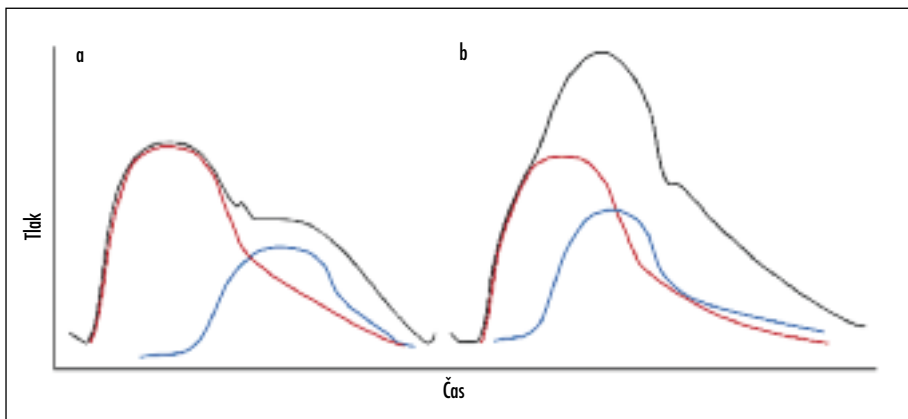
Slika 1. Sožariščna mikroskopska slika arterije. Na sliki vidimo urejenost elastinskih vlaken, ki so obarvana svetlo zeleno, in kolagenskih vlaken, ki so obarvana rdeče. Med dvama slojema elastinskih vlaken potekajo kolagenska vlakna.

ni val pride do področja, kjer so arterije bolj toge, se odbije in začne potovati nazaj proti aorti (9). To je razlog, da posneto krivuljo pulznega vala vedno predstavljata dve komponenti (slika 2). Ena predstavlja primarni pulzni val v arteriji, druga pa odbiti val iz arteriol, ki ima določen časovni zamik. Mesto, kjer se odbiti pulzni val začne seštevati s primarnim, se v krivulji pokaže kot prelom (slika 2b). Normalno odbiti val pripotuje do aorte v diastoli, do mišičnih arterij (npr. brahialne) pa

prispe že v sistoli in povzroči seštevanje sistoličnega tlaka. Sistolični in pulzni tlak se zaradi pojavnosti odbijanja pulznega vala povečujeta z oddaljenostjo od aorte ob enakem srednjem arterijskem tlaku (9). V bolj togih arterijah in posledično večji hitrosti pulznega vala (HPV) se zaradi hitrejšega seštevanja primarnega in odbitega vala zveča pulzni in sistolični tlak (slika 2). Pulzni val se zaradi enakega seštevanja odbitega vala povečuje tudi proti perifernemu delu arterij.

PATOFIZIOLOGIJA ZMANJŠANE PODAJNOSTI

Za elastične lastnosti arterij je pomembno pravilno razmerje elastina, kolagena in tudi drugih snovi zunajceličnega matriksa (ZCM). Pri zdravi žili sta nastajanje in razgrajevanje struktur ZCM vedno v ravnovesju. Prevelika produkcija kolagena in povečana razgradnja elastina, predvsem pri vnetnih procesih, privedeta do spremenjene podajnosti (15). Remodeliranje je omejeno predvsem na centralne arterije in nastane zaradi delovanja sile na žilno steno v določenih boleznih (npr. hipertenzija, inzulinska rezistenca) ter zaradi staranja (16–20). Staranje žilja je najpomembnejši dejavnik za nastanek žilne togosti in se pojavi tudi pri zdravih ljudeh brez kakršnih koli boleznih ali drugih dejavnikov tveganja. V proces spreminjanja žilne stene



Slika 2. Shematski prikaz krivulje pulznega vala pri normalni (a) in zmanjšani podajnosti (b). S črno krivuljo je prikazan posneti pulzni val, ki je seštevček primarnega vala (rdeča krivulja) in odbitega vala (modra krivulja). V grafu a odbiti val pripotuje do preiskovane točke v diastoli, v grafu b pa zaradi večje hitrosti v sistoli, kjer povzroči povečanje pulznega in sistoličnega tlaka.

so vključeni številni dejavniki, ki zajemajo endotelijsko signaliziranje in vnetne procese (21). Histopatološko proučevanje intime na togih arterijah je pokazalo nenormalne in nepravilno razporejene endotelijske celice, povečano kopičenje kolagena, uničena elastična vlakna, infiltracijo nevtrofilcev in monocitov ter povišano koncentracijo metaloproteaz in različnih encimov (22).

Za razgrajevanje ZCM skrbi več vrst matriksnih metaloproteaz (MMP). Celice v žilni steni in vnetnice sintetizirajo kolagenaze (MMP-1, MMP-8, MMP-13) in elastaze (MMP-7, serinska proteaza), ki povzročajo nastanek neučinkovitega kolagena in pretrganega elastina ter s tem povečujejo togost (23). Razgrajevanje ZCM preprečujejo inhibitorji MMP, ki so v fiziološkem razmerju z metaloproteazami. Za porušenje ravnovesja v prid metaloproteazam in posledičnemu uničenju elastinskih vlaken so pomembne signalizacijske poti, v katere sta vključena spremenjeno gensko izražanje in potranslacijska aktivacija pro-MMP s strani drugih MMP, trombina, plazmina in reaktivnih kisikovih radikalov (angl. *reactive oxygen species*, ROS) (24–26). Poleg razgradnje elastinskih vlaken pa k povečani togosti žilja pripomore tudi neencimsko glikoziliranje (glikacija), ki je prisotno ob povišani koncentraciji glukoze v krvi. Neencimska glikozilacija povzroči spremembo strukture in funkcije kolagena in elastina. Kolagen postane slabše razgradljiv in se zato kopiči, elastin pa izgubi elastičnost (27, 28). Glikozilirani produkti povzročijo endotelijsko disfunkcijo tako, da izničijo delovanje dušikovega oksida (angl. *nitric oxide*, NO), kar privede do nastanka superoksidnih ionov, ki povzročijo vnetno reakcijo in oslabiljenost ZCM (29). Delovanje NO se lahko zmanjša tudi ob zmanjšani funkciji NO-sintetaze (NOS) ali ob povečanem izločanju inhibitorja NOS. Hkrati pa zmanjšana podajnost in posledično manjše raztezanje žile ob večjem sistoličnem tlaku in močnejše pulzirajočem toku krvi zmanjša produkcijo NOS in tako povzroči še bolj toge žile (21).

Na povečano togost žil poleg strukturnih sprememb vplivajo tudi endotelijske celice s svojim celičnim signaliziranjem in gladke mišične celice, ki uravnavajo žilni tonus. Mehanoreceptorji lahko ob povečanem tlaku

v žilju sprožijo povečano produkcijo kolagena, ki vpliva na arterijsko podajnost (30). Na povečano izločanje kolagena pa vpliva tudi delovanje angiotenzina II. Slednji sodeluje tudi pri hipertrofiji žilja, povečanju oksidativnega stresa in zmanjšanju produkcije elastinskih vlaken (31). Hkrati deluje na angiotenzinske receptorje in s tem spodbuja izločanje aldosterona, ki tudi povzroča togost žilja, spodbuja hipertrofijo žilnih gladkih mišičnih celic in fibrozo (32).

Pomemben vpliv na podajnost žilja ima tudi vnos soli. Povečan vnos natrijevega klorida vpliva na večje izražanje angiotenzinskih receptorjev v žilju, spodbuja hipertrofijo žilnih gladkih mišičnih celic in poveča izločanje kolagena (33, 34). Pokazalo se je tudi, da dieta z nizkim vnosom soli poveča podajnost arterij pri starejših (35). Poleg diete in zdravega načina življenja lahko s farmakološkim delovanjem na različne sisteme povečujemo podajnost. V kliničnih primerih so bili učinkoviti inhibitorji angiotenzin-konvertaze, inhibitor angiotenzinskega receptorja tipa I in inhibitorji aldosteronskih receptorjev preko renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, statini zaradi znižanja ravni holesterola v lipoproteinu majhne gostote, učinkovanja na NOS in endotelijske funkcije ter drugi (21).

METODE MERJENJA PODAJNOSTI IN VIVO

Medicinska tehnika nam je omogočila, da lahko podajnost izmerimo z več neinvazivnimi metodami, ki nam prikažejo sistemsko, regionalno ali segmentno in lokalno arterijsko podajnost (36).

Sistemska podajnost lahko merimo tako, da izračunamo razmerje med pulznim tlakom in iztisnim volumnom, ki ga izračunamo z analizo oblike pulznega vala. Iztisni volumen je enak površini pod krivuljo pulznega vala v sistoli. Meritev sistemske podajnosti nam pove predvsem skupno podajnost prekata, ascendentne aorte in aortnega loka. Večji kot je indeks, bolj je sistem tog in manj podajen.

Regionalno ali segmentno podajnost ugotovimo na podlagi izmerjene HPV. Hitrost pulznega vala je odvisna od podajnosti žilja in je večja v togih arterijah. Hitrost izračunamo tako, da najprej izmerimo čas med priho-

dom vrha pulznega vala na dve fiziološko pomembni lokaciji; navadno je to aorta, ki ima velik pomen za blažitev pulznega tlaka, in roka, kjer najpogosteje merimo arterijski tlak. Razdalja nad potekom arterije med obema preiskovalnima točkama, ki jo izmerimo na koži, pa predstavlja dolžino poti, po kateri potuje pulzni val (37).

Lokalno podajnost lahko enostavno izmerimo na arteriji, ki je blizu površine kože, s pomočjo doplerske metode, ki nam lahko samodejno z ultrazvočnim slikanjem izmeri spremembo premera žile med iztisom in izriše krivuljo pulznega vala (slika 3). Zaradi majhne debeline kože in podkožja lahko pri določevanju različnih indeksov uporabimo visoko ločljive ultrazvočne sonde, ki delujejo pri visokih frekvencah. S pomočjo izmerjenih podatkov z doplersko metodo aparat avtomatsko izračuna različne indekse arterijske podajnosti (lokalno HPV, avgmentacijski indeks (AIx), elastični modul (Ep), indeks beta (β) in arterijsko podajnost (AC)). Lokalno HPV izračunamo preko Bramwellove in Hillove formule $HPV^2 = \frac{\Delta P \times V}{\Delta V \times \rho}$ ali iz β (38, 39).



Slika 3. Doplerski aparat Aloka SSD-5500, ki ga uporabljamo za ocenjevanje lokalne arterijske podajnosti.

Nekatere naprave imajo vgrajen tudi EKG in lahko določijo čas od R-zobca, ki zaznamuje začetek krčenja ventrikla, do maksimalnega premera žile, ki je v trenutku največjega tlaka in se pokaže na krivulji pulznega vala kot vrh. Čas potovanja pulznega vala in izmerjeno kožno razdaljo lahko uporabimo za izračun HPV.

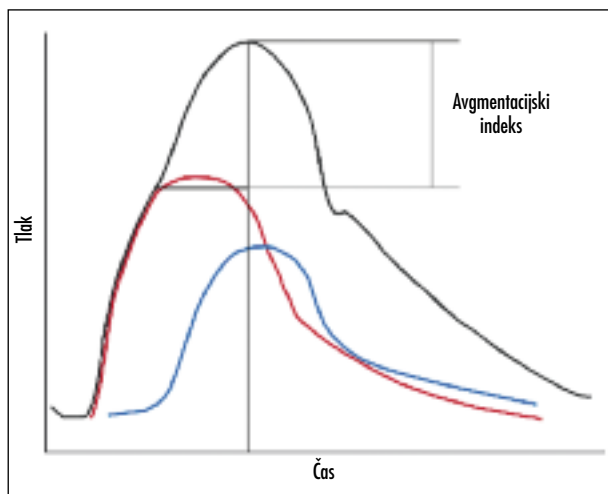
Indeksi arterijske podajnosti so bolj uporabni za oceno mehanskih lastnosti stene in patofizioloških procesov v centralnih elastičnih arterijah kot pa v mišičnih arterijah. Pri slednjih na indekse močno vplivajo vazoaktivni učinki (40). Indeksi se izračunajo po formulah (40, 41):

- $\beta = \frac{\ln P_s \times P_d}{D_s - D_d} \cdot \frac{D_d}{D_s}$,
- $AIx = [\Delta P(P_s - P_d)] \times 100$,
- $AC = \pi \frac{(D_s \times D_s - D_d \times D_d)}{4(P_s - P_d)}$ in
- $Ep = \frac{P_s - P_d}{[(D_s - D_d) D_d]}$.

P_s in P_d sta sistolični in diastolični tlak, D_s in D_d sta sistolični in diastolični premer, ΔP je razlika med maksimalnim tlakom na krivulji pulznega vala in prvim kolenom, kjer se prvič pokaže dodatek odbitega vala (slika 2).

Ker za izračunavanje indeksov potrebujemo tudi podatek o sistoličnem in diastoličnem tlaku, lahko nekatere naprave samodejno izmerijo tlak med samo doplersko preiskavo. Pri vseh ostalih pa moramo meritev opraviti sami pred posegom ali po njem. Za natančnejše meritve lahko tlak zmerimo večkrat in uporabimo povprečne vrednosti.

Avgmentacijski indeks se razlikuje od drugih po tem, da temelji na analizi oblike pulznega vala in nam poda informacijo predvsem o hitrosti potovanja odbitega pulznega vala od arteriol proti srcu. Indeks je višji, kadar je HPV večja, ker odbiti pulzni val iz perifernega žilja pripotuje do preiskovalnega mesta hitreje in močno poveča sistolični tlak (slika 4). Na različnih arterijah in predelih je drugačen, saj je oddaljenost od mesta odbijanja različna, poleg tega pa se HPV povečuje z oddaljenostjo



Slika 4. Krivulja pulznega vala z označenim prelomom. Razmerje med razliko maksimalnega tlaka in tlaka ob prelomu ter maksimalnega tlaka predstavlja avgmentacijski indeks.

od aorte. Indeks se spreminja s starostjo tako, da se povečuje do srednjih let, nato pa ostane enak oziroma se celo zmanjša. Odvisen je tudi od višine preiskovanca in njegove srčne frekvenca. Pokazalo se je, da se ob betaadrenergični aktivaciji zelo razlikuje od HPV (42). Avgmentacijski indeks se pri določenih boleznih razlikuje od centralne HPV. Nekateri avtorji so zato mnenja, da ni tako zelo povezan z lastnostmi centralnih arterij, ampak izraža predvsem zožanje v arteriolah, raziskave pa so pokazale, da je za nastanek ishemične kapi srca boljši pokazatelj kot HPV (14, 43).

Zaradi vplivov simpatika na meritve je nujno, da so preiskovanci umirjeni. Pri lokalni meritvi podajnosti je pomembno, da meritev ne poteka na predelu žile s plaki ali v predelu zožitev. Ker je oddaljenost od mesta merjenja do arteriol pomembna pri preiskavi AIX, je priporočljivo, da se meritve izvaja na istem mestu na arteriji.

POVEZAVA TOGOSTI ŽILJA Z NEKATERIMI MOŽGANSKOŽILNIMI BOLEZNI

V zadnjih letih se je poleg klasičnih dejavnikov tveganja (hipertenzija, kajenje, hiperlipi-

demija in sladkorna bolezen) za pojav različnih možganskožilnih boleznih pokazalo, da ima povečana togost žilja neodvisen vpliv na razvoj možganskega ishemičnega infarkta (44–46). Narejena je bila tudi longitudinalna študija pri bolnikih z esencialno hipertenzijo, ki v začetku študije v nevrološkem statusu niso imeli nobenih znakov za ishemični infarkt. Kasneje se je izkazalo, da je skupina, pri kateri se je razvil možganski ishemični dogodek, imela tudi povišano togost žilja (47).

Zaradi povečane žilne togosti in s tem manjšega blaženja pulzirajočega toka v elastičnih arterijah so postavili hipotezo, da prevelik pulzirajoč tok povzroča kronično ishemijo v možganih. Kronična ishemija privede do sprememb v možganovini, ki jih lahko zaznamo z magnetno resonanco in se kažejo kot hiperintenzitete bele možganovine (48). Hiperintenzitete se najbolje pokažejo na T2-oteženih slikah in jih lahko z drugo besedo imenujemo tudi levkoaraijoza, ki je med drugim povezana tudi z upadom kognitivnih funkcij. Raziskave so pokazale povezavo med povečano togostjo in upadom kognitivnih funkcij tako pri vaskularni kot tudi Alzheimerjevi demenci (49, 50). Pomembno je dejstvo, da je podajnost zmanjšana že pri asimptomatskih oblikah levkoaraijoze (48, 51).

LITERATURA

1. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial Disease). *Circulation*. 1999; 100 (9): 951-7.
2. Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ. The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28 (10): 1231-8.
3. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37 (5): 1236-41.
4. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003; 34 (5): 1203-6.
5. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001; 32 (2): 454-60.
6. Liao D, Wong TY, Klein R, et al. Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke*. 2004; 35 (4): 837-42.
7. Calvet D, Boutouyrie P, Touze E, et al. Increased stiffness of the carotid wall material in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Stroke*. 2004; 35 (9): 2078-82.
8. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998; 32 (3): 570-4.
9. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; 1998.
10. Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev*. 1954; 34 (4): 619-42.
11. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol*. 1957; 35 (8): 681-90.
12. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis*. 1985; 5 (1): 19-34.
13. Milnor WR. Hemodynamics. Baltimore: Williams and Wilkins; 1982.
14. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107 (22): 2864-9.
15. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, et al. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001; 54 (2): 139-45.
16. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13 (1): 90-7.
17. Gillessen T, Gillessen F, Sieberth H, et al. Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. *Eur J Med Res*. 1995; 1 (3): 144-8.
18. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002; 90 (3): 251-62.
19. Beattie D, Xu C, Vito R, et al. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng*. 1998; 120 (5): 602-7.
20. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, et al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 1994; 19 (3): 426-34.
21. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25 (5): 932-43.
22. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003; 107 (3): 490-7.
23. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57 (5-6): 195-202.
24. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92 (8): 827-39.
25. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*. 1995; 77 (5): 863-8.
26. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, et al. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest*. 1996; 98 (11): 2572-9.
27. Lee AT, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci*. 1992; 663: 63-70.
28. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*. 2001; 122 (7): 735-55.
29. Rojas A, Romay S, González D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res*. 2000; 86 (3): E50-4.

30. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, et al. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (12): 2566-72.
31. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension.* 1986; 8 (7): 553-9.
32. Blacher J, Amah G, Girerd X, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1997; 10 (12 Suppl 1): 1326-34.
33. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot «stiffens». *Hypertension.* 2004; 44 (1): 22-4.
34. Gu JW, Anand V, Shek EW, et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 1998; 31 (5): 1083-7.
35. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension.* 2004; 44 (1): 35-41.
36. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens.* 2002; 15 (8): 743-53.
37. Asmar R. *Arterial stiffness and pulse wave velocity – Clinical Applications.* Paris: Elsevier; 1999.
38. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave. *Lancet.* 1922; 1: 891-2.
39. Harada A, Okada T, Niki K, et al. On-line noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity. *Heart Vessels.* 2002; 17 (2): 61-8.
40. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, et al. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res.* 1987; 21 (9): 678-87.
41. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27 (21): 2588-605.
42. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens.* 2004; 22 (3): 511-7.
43. Filipovský J, Tichá M, Cífková R, et al. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study. *Blood Press.* 2005; 14 (1): 45-52.
44. Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al. SMART Study Group. Carotid stiffness indicates risk of ischemic stroke and TIA in patients with internal carotid artery stenosis: the SMART study. *Stroke.* 2004; 35 (10): 2258-62.
45. Tsigvoulis G, Vemmos K, Papamichael C, et al. Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (5): 475-81.
46. Rothwell PM. Is there a link between carotid artery stiffness and risk of cerebrovascular events? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2 (2): 78-9.
47. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34 (5): 1203-6.
48. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension.* 2008; 52 (6): 1120-6.
49. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, et al. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension.* 2009; 53 (4): 668-73.
50. Morović S, Jurasic MJ, Martinić Popović I, et al. Vascular characteristics of patients with dementia. *J Neurol Sci.* 2009; 283 (1-2): 41-3.
51. Kuo HK, Chen CY, Liu HM, et al. Metabolic risks, white matter hyperintensities, and arterial stiffness in high-functioning healthy adults. *Int J Cardiol.* 2010; 143 (2): 184-91.

Prispelo 28. 11. 2010