

Jurij Štalc¹, Uroš Tominc²

Primerjava endotelijske funkcije in magnetnoresonančnih lastnosti žilne stene med bolniki s klasično in dilatativno obliko ateroskleroze

Comparison of Endothelial Function and Magnetic Resonance Characteristics of Vessel Wall among Patients with Classic and Dilatative Atherosclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: poplitealna arterija, anevrizma, brahialna arterija – ultrasonografija – učinki zdravlil, magnetna resonanca slikovna, vazodilatacija

Izhodišče: Zakaj pri nekaterih bolnikih prihaja do razširitev žil, pri drugih pa se žile zaradi intraluminalnih plakov ožijo, ni jasno. Možno je, da gre za dve različni bolezni ali pa da se ateroskleroza zaradi še neznanih dejavnikov odraža na oba načina.

Namen: S primerjavo funkcije endotelija, ocenjene s testom od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije, za katero je znano, da je pri aterosklerozi spremenjena, smo pri bolnikih s klasično in dilatativno obliko ateroskleroze želeli oceniti vpliv endotelija na nastanek anevrizem. Obenem smo s primerjavo žilne stene, ocenjene z magnetnoresonančnim slikanjem (MR), med bolniki s klasično in dilatativno aterosklerozo želeli odkriti morebitne morfološke ali strukturne značilnosti bolnikov z anevrizmami.

Preiskovanci in metode: Vključili smo 12 moških z anevrizmo poplitealne arterije (skupina A) in 9 moških s klasično obliko ateroskleroze (skupina B). Sistemsko funkcijo endotelija smo ocenili s testom od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije, strukturne in morfološke spremembe pa z MR poplitealne arterije na dveh nivojih.

Rezultati: Primerjava od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije med skupinama ni pokazala statistično značilnih razlik. Primerjava na maščobo normirane povprečne intenzitete signala žilne stene (NIS) ni pokazala statistično značilnih razlik niti znotraj skupine niti med skupinama. Našli smo razlike v normiranem standardnem odklonu intenzitete signala žilne stene (NSD), ki nam predstavlja merilo za homogenost signala žilne stene. V skupini A smo na mestu anevrizme našli pomembno zadebelitev.

Zaključki: Pri bolnikih z anevrizmami perifernih arterij gre verjetno za enako okvaro endotelija kot pri bolnikih s klasično aterosklerozo. Bolnikom z anevrizmo se zaradi strukturnih sprememb v steni anevrizme MR-signal žilne stene ne spremeni, čeprav pa razlike v razpršenosti MR-signala nakazujejo možnost, da so nekatere strukture v žilni steni pri bolnikih z anevrizmami razporejene drugače. Ugotovili pa smo, da se na mestu anevrizme žilna stena zadebeli.

¹ Jurij Štalc, štud. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Zaloška 2, 1000 Ljubljana.

² Uroš Tominc, štud. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Zaloška 2, 1000 Ljubljana.

ABSTRACT

KEY WORDS: popliteal artery, aneurysm, brachial artery – ultrasonography – drug effects, magnetic resonance imaging, vasodilation

Background: Dilatative atherosclerosis is a rare form of degenerative process manifested by arterial aneurysms. It is believed that endothelial dysfunction is involved in dilatative atherosclerosis. For estimation of systemic endothelial dysfunction a standardized endothelium-dependent vasodilatation test can be used. Alteration of arterial wall in aneurysm can be visualized and estimated by high-resolution magnetic resonance imaging (MRI).

Aim: The aim of our study was to compare endothelial function and some MRI structural and morphological characteristics of dilatative atherosclerosis.

Hypotheses: 1. Endothelial function differs among groups. 2. MR signal from the vessel wall of popliteal aneurysm differs from that of atherosclerotic vessel wall. 3. MR signal from the vessel wall of popliteal aneurysm differs in comparison to the signal from nearby non-dilated site. 4. Thickness of the vessel wall at the dilated (aneurysmal) site equals to the thickness of non-dilated site of the same vessel.

Methods: We included 12 male patients with popliteal artery aneurysm (group A) and 9 male patients with classic atherosclerosis (group K). Endothelial function was estimated by endothelium-dependent vasodilatation test.

In all patients a high-resolution cross-section MRI through two standardized locations was made. The distal location was knee-joint fissure in group K or the widest section of the aneurysm in the group A. The proximal location was at least 6 cm proximally to the distal one in the group K or a non-dilated section of artery in the group A. The data taken from MR images (average intensity of the signal, standard deviation of the signal and geometrical characteristics of the vessel wall) was then statistically compared.

Results: The comparisons of endothelium-dependent and endothelium-independent dilatation between groups showed no significant difference. The comparisons of normalized average vessel wall signal intensity (NIS) also showed no significant difference at both locations. However, we found that normalized standard deviation of the vessel wall MR signal (NSD) (a measure for homogeneity of the signal from vessel wall) was significantly different between groups in proximal as it was at the distal location. Comparing NIS of proximal and distal location of the vessel for every patient showed no significant difference. Comparing NSD of proximal and distal location for every patient also showed no significant. Comparing the proximal and distal vessel wall thickness we found significant thickening of the vessel wall in group A.

Conclusions: Endothelium-dependent vasodilatation test was impaired in both groups equally. Changes in vessel wall structure due to aneurysm in the same patient did not result in changes of its MR signal. NIS did not differ between both groups probably because the constituents of the vessel wall were the same; however the NSD was different probably due to different distribution of the vessel wall constituents. We found significant thickening of aneurysmal wall.

UVOD**Dilatativna ateroskleroza**

O dilatativni aterosklerozi govorimo takrat, kadar pri bolniku ugotovimo bolezensko razširjeno eno ali več arterij in to povezujemo z aterosklerozo. Izraz dilatativna ateroskleroza, ki se uporablja v klinični praksi, ni povsem točen, saj po novejših spoznanjih o nastanku

arterijskih razširitev ateroskleroza ni več edini razlog za njihov nastanek. Arterijske razširitve imenujemo anevrizme. Nastanejo zaradi ne povsem pojasnenih bolezenskih procesov, lahko pa tudi zaradi okužbe ali mehanične poškodbe žile. Naša raziskava obravnava le anevrizme, ki niso nastale kot posledica okužb ali poškodb. Za prave anevrizme so značilne spremembe celotne žilne stene. Da lahko govorimo o anevrizmi, mora biti žila

razširjena za vsaj 50 % pričakovanega premera na opazovanem mestu (1). Razširjeni del mora imeti vse tri plasti žilne stene, ki so značilne za zdravo žilo (intima, medija, adventicija).

Čeprav menijo, da je ateroskleroza pomemben dejavnik pri nastanku anevrizem, se te v nasprotju z okluzivno aterosklerozo perifernih arterij, ki prizadene kar 4,5 % ljudi, starejših od 50 let, pojavljajo redko (2,3). Najpogostejše so anevrizme trebušne aorte, sledijo jim anevrizme poplitealnih arterij, ki so pri skoraj polovici bolnikov obojestranske, anevrizme na drugih arterijah pa so redkeje (1, 2).

Anevrizme perifernih arterij lahko predstavljajo pomemben klinični problem, saj ima kar 30 do 50 % bolnikov z anevrizmo hude prekrvavitvene motnje, ki lahko privedejo do amputacije prizadetega uda v 20 do 30 % (4, 5). Značilno za bolnike z anevrizmami je, da težave nastopijo nenadoma ali se povečujejo skokovito. Bolniki začutijo nenadno bolečino, ki je posledica ishemije mišičja uda. Najpogostejše se anevrizma, v kateri zaradi turbulentnega toka nastane krvni strdek, nenadoma zapre zaradi tromboze, ki zajame celotno svetlino žile. Včasih se deli neokluzivnega strdka, ki nastaja v anevrizmi, odtrgajo. Krvni tok jih odnese v bolj periferne žile, ki se zaprejo, in posledica je spet huda prekrvavitvena motnja. V nasprotju s takšnim potekom pri klasični obliki ateroskleroze zapora običajno nastaja počasneje in bolniki navajajo postopno pojavljanje težav, ki so vezane na napor – intermitentna klavdikacija.

Vzroki za nastanek anevrizem

Vzrok za nastanek anevrizem še ni povsem pojasnjen, vendar velja mnenje, da je aterosklerotični proces najpomembnejši dejavnik tudi pri nastanku anevrizem (2). Zanesljive razlage, zakaj pri nekaterih bolnikih nastanejo anevrizme, pri drugih pa zožitve, še ni. Tudi pomen klasičnih dejavnikov tveganja za nastanek ateroskleroze je drugačen pri dilatativni kot pri okluzivni obliki ateroskleroze. Za nastanek anevrizem je pomembno kajenje, medtem ko je vpliv hiperlipidemije in arterijske hipertenzije manj pomemben (6). Sladkorna bolezen je pri bolnikih s poplitealno anevrizmo pogosta (1). Anevrizme so pogostejše pri moških in starejših bolnikih (7).

Tako pri okluzivni kot pri dilatativni obliki ateroskleroze gre za spremembe žilne stene. Bolezenski proces se verjetno začne s spremembami notranje plasti (intime) arterij, ki postane neravna in zadebeljena ter se neustrezno odziva na različne dražljaje. Pri dilatativni obliki naj bi zmanjšanje predhodno nastalega aterosklerotičnega plaka tako oslabilo žilno steno, da se ta zaradi znotrajžilnega tlaka raztegne (8). Možno je, da gre hkrati še za nekrozo v mišični plasti žilne stene (medija) (9). Ker so anevrizme pogostejše pri nekaterih boleznih veziva, jih povezujejo še z neopredeljeno sistemsko boleznijo veziva z okvarjenim kolagenom ali elastinom (7). Opazili so tudi, da se pojavljajo pogostejše pri bolnikih s trebušnimi kilami, pri katerih predpostavljajo manjvrednost veziva (10). Tretji dejavnik, ki sodeluje pri nastanku anevrizem, pa predstavljajo proteolitični encimi in njihovi zaviralci (11). Menijo, da lahko genetsko pogojeno spremenjeno delovanje encimov, ki razgrajujejo nekatere beljakovine v žilni steni, ali pa porušeno ravnotežje med proteolitičnimi encimi in njihovimi zaviralci, povzroči delno razgradnjo stene, njeno oslabilitev in razširitev – anevrizmo (7, 12). V zadnjih letih prevladuje mnenje, da je za nastanek anevrizem pomembno sočasno delovanje vseh zgoraj opisanih dejavnikov (7). Pri tem se moramo zavedati, da je večina opažanj o arterijskih anevrizmah povezana z anevrizmami trebušne aorte, ki so najpogostejše. Možno je, da vsi omenjeni dejavniki niso enako pomembni za nastanek anevrizem na drugih lokacijah.

Predpostavke za nastanek raziskave

Na podlagi dosedanjih opažanj o nastanku anevrizem lahko predvidevamo, da je za njihov nastanek nujna okvara endotelija, s katero se prične klasični aterosklerotični proces, ki ga povezujemo z nastankom anevrizem. Endotelij sodeluje pri nadzoru delovanja nekaterih metaloproteinaz, sprošča pa tudi encime fibrinolitičnega sistema, kot sta tkivni aktivator plazminogena (t-PA) in inhibitor tkivnega aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1). Oba proteolitična encimska sistema, ki sta med seboj povezana, lahko vplivata na zgradbo in trdnost žilne stene (9). Endotelij vpliva na razgradnjo medceličnine, s tem tudi na

migracijo celic v žilno steno in iz nje, ki se zaradi tega spreminja (13). Ob neustrezni funkciji endotelija se lahko poveča delovanje metaloproteinaz in fibrinolitičnega sistema in zaradi tega žilna stena oslabi (12).

Neposredno ocenjevanje vpliva endotelija na encimske sisteme v žilni steni ni mogoče, obstaja pa standardiziran funkcijski test, s katerim lahko ocenjujemo vpliv endotelija na razširitev žile zaradi povečanja pretoka v njej – test od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije (14). V arterijah s funkcijsko neokvarjenim endotelijem povzroči povečan pretok, ki nastopi po sprostitvi zažema arterije, sproščanje dušikovega oksida (NO) in posledično dilatacijo (15). V žilah z endotelijsko disfunkcijo pride do zmanjšane sproščanja NO ali pa do njega sploh ne pride. Posledica je okrnjena vazodilatacija (15). Če test ponovimo z uporabo gliceril trinitrata, ki povzroči vazodilatacijo neposredno z delovanjem na gladke mišične celice v arterijski žilni steni, se izognemo vplivu endotelija. Tako lahko ločimo motnje v delovanju endotelija od motenj v delovanju gladkomišičnih celic. Odziv endotelija je patološki pri bolnikih z aterosklerozo, a le malo je znanega o odzivu endotelija pri bolnikih z arterijskimi anevrizmami (15). V naši raziskavi smo želeli z uporabo testa od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije ugotoviti, ali je odziv endotelija drugačen pri bolnikih s poplitealno anevrizmo kot pri bolnikih z okluzivno obliko ateroskleroze.

Pri anevrizmah gre za spremenjeno žilno steno. Histološke preiskave so poleg sprememb, značilnih za klasično aterosklerozo, kot je pojav maščobne lehe, pokazale tudi cistične spremembe mišične plasti (medije), hiperplazijo intime in degenerativne spremembe medije z drobljenjem elastičnih vlaken (16). Spremembe niso prisotne v vseh delih anevrizmatsko spremenjenih žil.

Strukturne in celo biokemične značilnosti žilne stene lahko neinvazivno ocenjujemo z uporabo magnetne resonance (17–19). S to metodo so prikazali posamezne plasti žilne stene (adventicija, medija, intima), obžilno maščobno tkivo, z lipidi bogato jedro aterosklerotičnega plaka in njegovo kolagensko kapo ter kalcinacije v žilni steni (18, 19). Z uporabo posebnih tehnik MR slikanja so ocenjevali vsebnost lipidov v arterijskem plaku in kemijsko

sestavo lipidnega jedra aterosklerotičnega plaka ter sestavo znotrajžilnih strdkov (19–22). Prednost MR-tehnik je, da preiskavo lahko opravimo *in vivo* neinvazivno in neškodljivo za preiskovanca.

S pomočjo MR lahko *in vivo* izmerimo geometrijske značilnosti arterijske žilne stene. Želeli smo preveriti, ali z uporabo slikanja z MR lahko odkrijemo strukturne spremembe v žilni steni, ki so značilne za bolnike z anevrizmami.

V naši raziskavi smo z uporabo testa od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije in slikanja žilne stene z MR poskusili odkriti nove značilnosti bolnikov z dilatativno obliko ateroskleroze.

NAMEN DELA IN HIPOTEZE

Z ultrazvočnim merjenjem od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije smo želeli oceniti funkcijo endotelija pri preiskovancih z anevrizmo poplitealne arterije v primerjavi s preiskovanci s klasično obliko ateroskleroze.

Z MR-slikanjem smo želeli proučiti strukturne in geometrijske lastnosti žilne stene pri preiskovancih z anevrizmo poplitealne arterije in pri preiskovancih s klasično obliko ateroskleroze.

Preveriti smo želeli naslednje hipoteze:

1. Funkcija endotelija je pri preiskovancih s poplitealno anevrizmo drugačna kot pri preiskovancih s klasično obliko ateroskleroze.
2. MR-signal žilne stene je pri preiskovancu z anevrizmo v predelu anevrizme drugačen kot pri preiskovancu s klasično obliko ateroskleroze v istem žilnem segmentu.
3. MR-signal žilne stene je pri preiskovancu z anevrizmo v predelu anevrizme drugačen kot v nerazširjenem delu žile v bližini razširitve.
4. Debelina žilne stene je pri preiskovancu z anevrizmo v razširjenem in nerazširjenem delu opazovanega žilnega segmenta enaka.

METODE DELA

Preiskovanci

V raziskavo smo vključili dve skupini preiskovancev. Prvo, testno, je sestavljalo dvanajst preiskovancev z anevrizmo poplitealne arterije (moški; povprečna starost

60,8 ± 12,4 let), drugo, kontrolno, pa devet preiskovancev s klasično, okluzivno, obliko ateroskleroze (moški; povprečna starost 65,3 ± 9,8 let). V obe skupini smo preiskovance vključili na podlagi predhodno opravljene ultrazvočne preiskave ožilja in rentgenske angiografije, ki sta pokazali anevrizmatsko bolezen poplitealne arterije pri testnih preiskovancih oz. aterosklerotične spremembe na arterijah spodnjih udov pri preiskovancih kontrolne skupine.

Preiskovance smo pred pričetkom raziskave seznanili z njenim namenom in potekom ter pridobili njihovo pisno privolitve. Raziskavo smo izvedli v skladu z načeli Helsinško-Tokijske deklaracije in Kodeksa etike zdravstvenih delavcev. Raziskavo je odobrila Republiška strokovna komisija za medicinsko etična vprašanja z Ministrstva za zdravje.

Potek raziskave

Raziskava je vključevala pogovor s preiskovanci ter dve preiskavi, ultrazvočno merjenje od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije in MR-slikanje področja poplitealne arterije. MR-slikanja nismo opravili dvema preiskovancema iz testne skupine, ker sta imela v času raziskave v telesu kovinski tujek, kar predstavlja zadržek za MR-slikanje.

Anamneza

Vse preiskovance smo povprašali po dejavnostih tveganja za aterosklerozo. Zanimali so nas podatki o arterijski hipertenziji, sladkorni bolezni, povišani koncentraciji krvnih maščob in kajenju ter pojavljanju aterosklerotične srčno-žilne, možgansko-žilne in periferne arterijske okluzivne žilne bolezni v družini. Zbrali smo tudi podatke o jemanju zdravil.

Merjenje od endotelija odvisne vazodilatacije

Od endotelija odvisno in neodvisno vazodilatacijo smo določali z ultrasonografijo po metodi, ki jo je prvi opisal Celermajer s sodelavci (14).

Pri vseh preiskovancih smo hemodinamske meritve na brahialni arteriji izvedli v ležečem položaju po najmanj 15 minutah počitka leže v preiskovalnici na temperaturi 22–26°C. Pred začetkom preiskave smo jim izmerili arterijski krvni tlak z živosrebrnim

sfigmomanometrom. Med preiskavo smo nepretrgoma snemali elektrokardiogram in vse meritve izvajali na koncu diastole oz. ob valu R v elektrokardiogramu. Vse meritve smo izvajali na desni brahialni arteriji.

Najprej smo s pomočjo 10 MHz linearne sonde prikazali brahialno arterijo prečno in nato vzdolžno 2 do 10 cm nad komolčno kotanjo. Ko je bila slika najostrejša in sta bila jasno vidna tako sprednji kot tudi zadnji rob med intimo in žilno svetlino, smo sliko zamrznili in na njej izmerili premer brahialne arterije. S pulznim doplerjem smo pri kotu 68° in širini snopa (angl. *Range gate*) 1,3 mm v sredini arterije izmerili povprečno hitrost krvnega pretoka. Nato smo podlaket za 4,5 minut zaželi z manšeto sfigmomanometra s tlakom 300 mmHg. Pretok smo izmerili najkasneje po 15–20 sekundah, premer dilatirane arterije pa najkasneje po 45 sekundah po sprostitvi zažema. Po 15 minutah počitka smo izmerili še od endotelija neodvisno dilatacijo žilne stene. Dva vpiha (0,8 mg) gliceril trinitrata (preparat Nitrolingual, G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, Hohenlockstedt, Nemčija) smo aplicirali v obliki pršila sublingvalno ter meritvi pretoka in premera izvedli 4,5 min po aplikaciji zdravila. Ker je pomembno, da so vse meritve opravljene na istem žilnem segmentu, smo si pomagali z ročko, ki sondi preprečuje premikanje.

Od endotelija odvisno vazodilatacijo (OEOV) [rel.] smo izračunali po enačbi

$$OEOV = \frac{R_h - R_m}{R_m},$$

pri čemer predstavlja R_h premer arterije med hiperemijo [mm] ter R_m premer arterije v mirovanju [mm].

Od endotelija neodvisno vazodilatacijo (OENV) [rel.] smo izračunali po enačbi

$$OENV = \frac{R_n - R_m}{R_m},$$

pri čemer predstavlja R_n premer arterije po učinkovanju gliceril trinitrata [mm].

Slikanje žilne stene z magnetno resonanco

Preiskovancem smo slikali žilno steno z MR-tomografom jakosti 1,5 T (General Electric Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, ZDA),

opremljenim z visoko zmogljivimi gradienti (največja jakost 23 mTm^{-1} , hitrost naraščanja gradienta $120 \text{ mTm}^{-1}\text{ms}^{-1}$). Uporabili smo kvadraturno kolensko oddajno-sprejemno tuljavo QuadKnee.

Pri preiskovancih iz testne skupine smo najprej opravili orientacijsko slikanje ter MR-angiografijo poplitealnega žilnega segmenta. Tako smo našli mesto največje razširitve arterije. Na tem mestu smo posneli prvo visokoločljivostno sliko prečnega preseka spodnje okončine z nastavitvami, ki jih podaja tabela 1. Drugo visokoločljivostno sliko prečnega preseka noge smo z enakimi nastavitvami posneli čim bolj proksimalno, a ne manj kot šest centimetrov stran od prve slike. Na tem mestu opazovana arterija ni bila več anevrizmatsko spremenjena. Bolnikom z obojestransko anevrizmo smo slikali obe spodnji okončini.

Pri preiskovancih kontrolne skupine smo prvo sliko napravili v višini sklepe špranje, drugo pa prav tako najmanj šest centimetrov bolj proksimalno. Preiskovancem kontrolne skupine smo slikali spodnjo okončino, ki subjektivno povzroča največ težav.

Računalniška obdelava slik

Slike visoke ločljivosti, shranjene v obliki DICOM, smo računalniško obdelali in iz njih zajeli podatke za statistično obdelavo s programsko opremo v javni lasti Image J 1.27z (avtor Wayne Rasband, National Institutes of Health, ZDA, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>).

Na vsaki sliki smo z orodjem Izbira mnogokotnika (angl. *Polygon selections*) ročno določili

področje žilne stene poplitealne arterije. S funkcijo Izmeri (angl. *Measure*) smo izračunali povprečno vrednost intenzitete signala označenega področja, ki je v sliki predstavljena kot odtenek sivine. Prav tako smo izračunali standardni odklon vrednosti intenzitete signala točk žilne stene. Ti vrednosti smo normirali glede na povprečno vrednost intenzitete signala maščevja, ki smo jo dobili s povprečenjem vrednosti signala v tridesetih izbranih točkah podkožnega maščevja. Normirana povprečna vrednost intenzitete signala nam je služila kot merilo za sestavo žilne stene, normirani standardni odklon pa nam je predstavljal merilo za homogenost MR-signala žilne stene.

Z normiranjem smo se želeli izogniti vplivu samodejno nastavljenih (pri vsakem slikanju različnih) parametrov slikanja na vrednosti, podane na sliki. Ob tem smo predpostavili, da ima pri vseh preiskovancih maščevje enake magnetne lastnosti (22, 23). Točke smo zajeli z orodjem Označi in preštej (angl. *Crosshair (mark and count) tool*) enakomerno po vsem podkožju ter s tem zmanjšali vpliv lege točke na vrednost intenzitete signala.

Normirano povprečno vrednost intenzitete signala žilne stene (NIS) smo izračunali po enačbi

$$\text{NIS [rel.]} = \frac{\text{povprečna intenziteta signala žilne stene [enote sivine]}}{\text{povprečna intenziteta maščevja [enote sivine]}}$$

Homogenost signala žilne stene (NSD) smo izračunali po enačbi

$$\text{NSD [rel.]} = \frac{\text{standardni odklon intenzitete signala žilne stene [enote sivine]}}{\text{povprečna intenziteta maščevja [enote sivine]}}$$

Na sliki smo izmerili tudi žilno geometrijo. Z orodjem Prostoročna izbira (angl. *Freehand selections*) smo merili notranji in zunanji obseg žilne stene. Iz dobljenih meritev smo izračunali naslednje količine:

Povprečno debelino žilne stene (d) [mm]:

$$d = \frac{o_z - o_n}{2\pi},$$

pri čemer predstavlja o_z zunanji obseg žilne stene [mm], o_n notranji obseg žilne stene [mm] in π Ludolfovo število.

Tabela 1. Nastavitve MR-slikanja visokoločljivostnih slik.

TI = TE – prvi spinski čas, RARE – tehnika snemanja,

TR – drugi spinski čas, AP – anteroposteriorna.

TI-obtežena dvodimenzionalna slika; metoda RARE z izločanjem signala krvi in sinhronizacijo z arterijskim pulzom.

Parameter	Nastavitev
Debelina rezine [mm]	6,0
Velikost matrice slike [točke]	512 ± 512
Pravokotno pregledovalno okno [mm]	160 ± 120
TE [ms]	27
TR	27
Število spinskih odmevov znotraj TR	Odvisen od srčne frekvenca
Število povprečitev	32
Smer bralnega gradienta	4

Tabela 2. Ocena dejavnikov tveganja za aterosklerozo. *N* – število preiskovancev, $\bar{x}$ – povprečna vrednost, *SD* – standardni odklon, *nz* – ni značilnih razlik.

Dejavnik tveganja			
Starost [leta] ($\bar{x} \pm SD$)	Testna skupina (<i>N</i> = 12)	Kontrolna skupina (<i>N</i> = 9)	<i>p</i>
Spol (moški/ženske)	60,8 ± 12,4	65,3 ± 9,8	<i>nz</i>
Kajenje (%)	12/0	9/0	<i>nz</i>
Hipertenzija (%)	6 (50)	4 (44)	<i>nz</i>
Hiperholesterolemija (%)	9 (75)	8 (89)	<i>nz</i>
Sladkorna bolezen (%)	8 (67)	5 (56)	<i>nz</i>
Družinska obremenjenost (%)	3 (25)	5 (56)	<i>nz</i>

Razmerje med debelino žilne stene anevrizme (pri kontrolah debelino žilne stene v višini kolenske sklepne špranje) in debelino žilne stene v proksimalnem delu (RD) [rel.]:

$$RD = \frac{d_a}{d_p},$$

kjer je d_a povprečna debelina žilne stene anevrizme (debelina žile v višini sklepne špranje) [mm] ter d_p povprečna debelina žilne stene v proksimalnem delu [mm].

Statistična analiza

Za opisovanje spremenljivk, ki so se normalno razporejale, smo uporabili aritmetično sredino, merilo variabilnosti je bil standardni odklon (24). Če se spremenljivke niso razporejale normalno, smo kot srednjo vrednost uporabili mediano in kot merilo variabilnosti spodnji in zgornji kvartil.

Razlike med skupinama smo pri normalni razporeditvi testirali s Studentovim *t*-testom za neodvisne vzorce, pri asimetrični razporeditvi pa z Mann-Whitneyjevim testom *U*. Razlike med opisnimi spremenljivkami smo testirali z neusmerjenim Fisherjevim testom. Razlike med posameznimi odvisnimi vzorci smo testirali s parnim Wilcoxonovim testom. Ničelno hipotezo smo ovrgli, če je bil $p < 0,05$.

Statistično obdelavo smo opravili s programskim paketom Statistica 4.5. (StatSoft Inc., ZDA).

REZULTATI

Preiskovanci

Rezultate o prisotnosti dejavnikov tveganja za nastanek ateroskleroze in osnovne demografske značilnosti pri preiskovancih prikazuje tabela 2. Obe skupini preiskovancev se med seboj ne razlikujeta statistično značilno po spolu, povprečni starosti, deležu kadilcev, deležu bolnikov z arterijsko hipertenzijo, s sladkorno boleznijo ter hiperholesterolemijo. Prav tako se med seboj ne razlikujeta glede družinske obremenjenosti.

Od endotelija odvisna in neodvisna vazodilatacija

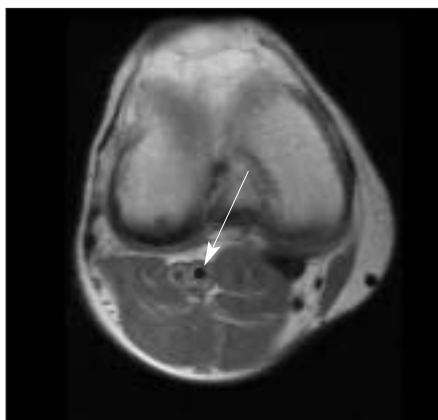
Rezultate merjenja od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije predstavlja tabela 3. Med obema skupinama preiskovancev nismo ugotovili statistično značilnih razlik v od endotelija odvisni in neodvisni vazodilataciji.

Strukturne lastnosti žilne stene

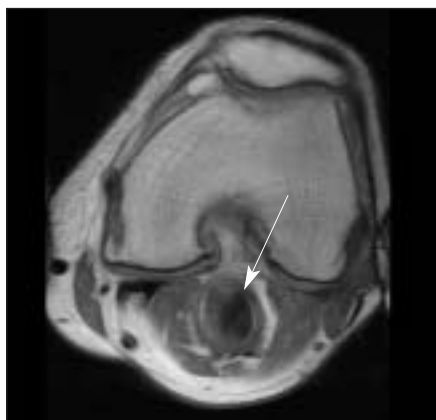
Strukturne lastnosti žilne stene smo ocenjevali z MR. Značilna primera sta prikazana na

Tabela 3. Vrednosti od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije. *N* – število preiskovancev, $\bar{x}$ – povprečna vrednost, *SD* – standardni odklon, *nz* – ni značilnih razlik.

Spremenljivka			
Od endotelija odvisna vazodilatacija ($\bar{x} \pm SD$)	Testna skupina (<i>N</i> = 12)	Kontrolna skupina (<i>N</i> = 8)	<i>p</i>
Od endotelija neodvisna vazodilatacija ($\bar{x} \pm SD$)	4,6 ± 7,0	1,3 ± 6,8	0,32 (<i>nz</i>)



Slika 1. Značilna slika pri bolniku s klasično aterosklerozo (puščica označuje arterijo).



Slika 2. Značilna slika pri bolniku z dilatativno aterosklerozo (puščica označuje anevrizmo).

sliki 1 in sliki 2. Pri preiskovancih z obojestransko anevrizmo poplitealne arterije (pet preiskovancev) smo pri oceni strukturnih lastnosti žilne stene vsako anevrizmo vzeli kot svoj primer.

V tabeli 4 so prikazani rezultati analize slik distalnega predela opazovanega žilnega segmenta (pri preiskovancih z anevrizmo poplitealne arterije je to predel razširitve, pri kontrolni skupini pa je to predel žile v višini špranje kolenskega sklepa).

Med preiskovanima skupinama nismo našli statistično značilnih razlik v normirani intenziteti signala žilne stene distalnega predela opazovanega žilnega segmenta. Našli smo statistično značilno razliko ($p = 0,038$) v homogenosti MR-signala žilne stene distalnega dela žilnega segmenta. Kot merilo za homogenost

signala žilne stene smo pri vsakem preiskovancu vzeli normirani standardni odklon vrednosti intenzitete signala točk žilne stene.

V tabeli 5 so prikazani rezultati analize slik proksimalnega predela žile (pri testni skupini je to nerazširjeni del poplitealne arterije; pri kontrolni skupini je to predel 6 do 10 cm nad špranjo kolenskega sklepa).

Med testnima skupinama nismo našli statistično značilnih razlik v normirani intenziteti signala žilne stene proksimalnega predela opazovanega žilnega segmenta, pač pa smo našli statistično značilno razliko ($p = 0,030$) v homogenosti MR-signala žilne stene proksimalnega dela žilnega segmenta.

Pri vsakem preiskovancu smo med seboj primerjali tudi vrednosti normiranih intenzitet signala žilne stene distalnega dela

Tabela 4. Primerjava normiranih intenzitet in homogenosti MR-signala žilne stene distalnih delov. N – število preiskovancev, M – mediana, k – kvartil, nz – ni značilnih razlik.

Spremenljivka	Testna skupina (N = 14)	Kontrolna skupina (N = 9)	P
Normirana intenziteta signala distalnega dela žilne stene (M (1.–3. k))			
Homogenost MR-signala distalnega dela žilne stene (M (1.–3. k))	0,52 (0,46–0,60)	0,48 (0,38–0,57)	0,34 (nz)

Tabela 5. Primerjava normiranih intenzitet in homogenosti MR signala žilne stene proksimalnih delov. N – število preiskovancev, M – mediana, k – kvartil, nz – ni značilnih razlik.

Spremenljivka	Testna skupina (N = 11)	Kontrolna skupina (N = 9)	p
Normirana intenziteta signala žilne stene proksimalno (M (1.–3. k))			
Homogenost MR signala žilne stene proksimalno (M (1.–3. k))	0,50 (0,46–0,58)	0,64 (0,47–0,74)	0,57 (nz)

Tabela 6. Primerjava normiranih intenzitet obeh delov žilnega segmenta. *N* – število preiskovancev, *M* – mediana, *k* – kvartil, *nz* – ni značilnih razlik.

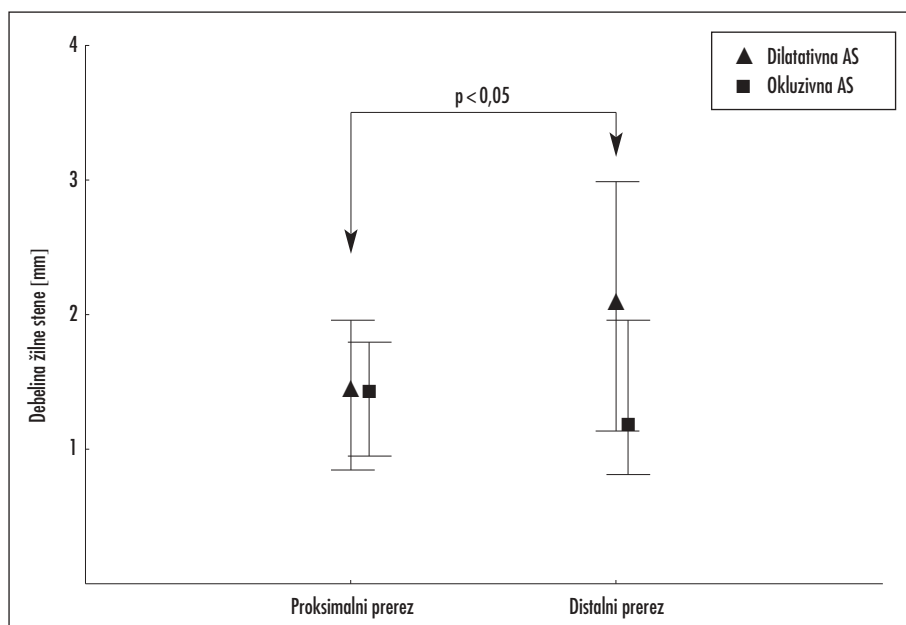
Skupina preiskovancev			
Testna skupina (<i>N</i> = 11) (<i>M</i> (1.–3. <i>k</i>))	Distalni del	Proksimalni del	<i>p</i>
Kontrolna skupina (<i>N</i> = 9) (<i>M</i> (1.–3. <i>k</i>))	0,50 (0,46–0,62)	0,50 (0,46–0,58)	0,86 (nz)

Tabela 7. Primerjava homogenosti MR signala žilne stene obeh delov žilnega segmenta. *N* – število preiskovancev, *M* – mediana, *k* – kvartil, *nz* – ni značilnih razlik.

Skupina preiskovancev			
Testna skupina (<i>N</i> = 11) (<i>M</i> (1.–3. <i>k</i>))	Distalni del	Proksimalni del	<i>p</i>
Kontrolna skupina (<i>N</i> = 9) (<i>M</i> (1.–3. <i>k</i>))	0,074 (0,056–0,087)	0,081 (0,055–0,103)	0,33 (nz)

Tabela 8. Vrednosti debelin žilne stene obeh delov žilnega segmenta in njihovih razmerij. *N* – število preiskovancev, $\bar{x}$ – povprečna vrednost, *SD* – standardni odklon, *nz* – ni značilnih razlik, # – *N* = 11.

Spremenljivka			
Debelina distalno [mm] ($\bar{x} \pm SD$)	Testna skupina (<i>N</i> = 14)	Kontrolna skupina (<i>N</i> = 9)	<i>p</i>
Debelina proksimalno [mm] ($\bar{x} \pm SD$)	2,05 ± 0,82	1,29 ± 0,58	0,025
Razmerje debelin ($\bar{x} \pm SD$)	1,35 ± 0,54 [#]	1,31 ± 0,40	<i>nz</i>



Slika 3. Primerjava debelin žilne stene. Pri skupini bolnikov z dilatativno AS je distalni prerez napravljen v predelu največje razširitve in proksimalni prerez na zdravem nerazširjenem delu poplitealne arterije. Pri skupini bolnikov z okluzivno AS je distalni prerez napravljen v višini špranje kolenskega sklepa in proksimalni 6 do 10 cm višje. AS – ateroskleroza.

z vrednostmi normiranih intenzitet signala proksimalnega dela žilne stene. V nobeni skupini nismo dobili statistično značilnih razlik (tabela 6).

Znotraj obeh skupin smo primerjali homogenost MR signala žilne stene distalnega dela in žilne stene proksimalnega dela žilnega segmenta. V nobeni skupini nismo dobili statistično značilnih razlik (tabela 7).

Geometrijske lastnosti žilne stene

V tabeli 8 so prikazani rezultati izračuna debelin žilne stene distalnega in proksimalnega predela žilnega segmenta ter njunega razmerja. Med skupinama smo našli statistično značilno ($p = 0,025$) razliko v debelini žilne stene distalno. Prav tako smo našli statistično značilno razliko v razmerju med debelinama distalnega in proksimalnega dela poplitealne arterije.

Pri istem preiskovancu smo primerjali debelino žilne stene v distalnem ter proksimalnem delu žile. V testni skupini smo našli statistično značilno razliko ($p = 0,041$) (slika 3).

RAZPRAVA

Razprava o metodah

Test od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije

S testom od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije ocenjujemo vpliv endotelija na razširitev žilne stene zaradi povečanja pretoka v žili (14). Pri endotelijski disfunkciji, ki spremlja bolnike s klasično aterosklerozo, se okvarjene žile ne razširijo ali celo zožijo, ker je delovanje ali tvorba NO neustrezna (15). Ključni encim, ki sodeluje pri tem, je endotelijska sintaza NO (NOS) (14). Ena skupina raziskovalcev je na živalskem modelu s pomočjo izbijanja genov pokazala, da lahko zaradi pomanjkanja endotelijske NOS nastajajo anevrizme perifernih arterij pri miših z aterosklerozo, česar pa v podobni raziskavi, prav tako na živalih, niso potrdili (25, 26).

V naši raziskavi smo test od endotelija odvisne vazodilatacije uporabili kot funkcijski test za ocenjevanje endotelija in ne za

specifično testiranje učinkov NO ali NOS, saj večina avtorjev meni, da endotelij lahko vpliva na nastanek anevrizem predvsem zato, ker je motena njegova kontrolna vloga pri delovanju proteolitičnih encimov (9, 12). S testom ne merimo dejavnika, značilnega za anevrizmatsko spremenjene žile, vendar je njegova uporaba vseeno upravičena, saj lahko z njim merimo zelo zgodnje in diskretne okvare endotelija, ki so lahko prisotne tudi pri bolnikih z dilatativno aterosklerozo (14, 27, 28).

V naši raziskavi smo za ocenjevanje od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije uporabili brahialno arterijo s predpostavko, da je morebitna okvara endotelija pri bolnikih z anevrizmami sistemska – prisotna v celotnem žilju, kot velja za bolnike z aterosklerozo, pri katerih so z meritvami na brahialni arteriji (kot v naši raziskavi) in poplitealni arteriji izmerili enak odgovor (14, 29). Za izvajanje testa na brahialni arteriji smo se odločili predvsem zaradi tega, ker je test na roki standardiziran in enostavnejši za bolnika.

Slikanje žilne stene z magnetno resonanco

Slikanje z MR se uporablja tako za slikanje prehodne svetline žil (MR-angiografija) kot tudi za ocenjevanje komponent žilne stene (30). Po začetnih poizkusih, ko so lahko z zadovoljivo ločljivostjo prikazali le žile ex vivo, je z novejšo generacijo aparatov, ki smo jo uporabili tudi v naši raziskavi, ločljivost bistveno boljša. Problem včasih predstavljajo meje med strukturami s podobno zgradbo, napake zaradi pretoka krvi in premikanja preiskovanca med slikanjem (31). V naši raziskavi pri dveh bolnikih nismo mogli določiti mej žilne stene zaradi slabše ločljivosti. Pri dveh preiskovancih smo morali preiskavo opustiti zaradi kovinskih tujkov, kar je slabost metode. Kljub temu s to preiskovalno metodo lahko v večini primerov dobro ocenimo morfološke značilnosti stene poplitealne arterije in vivo, ki jih moramo zaradi pogojev slikanja predhodno normirati na referenčno vrednost, da lahko primerjamo različne slike med seboj. V našem primeru smo, kot je opisano, uporabili kot referenčno vrednost intenziteto signala maščobe (22, 23).

Razprava o rezultatih

Razprava o od endotelija neodvisni vazodilataciji

V naši raziskavi nismo našli statistično značilnih razlik v od endotelija neodvisni vazodilataciji med skupino bolnikov s poplitealnimi anevrizmami in skupino bolnikov z okluzivno obliko ateroskleroze.

Od endotelija neodvisna vazodilatacija meri maksimalni farmakološki odgovor žilne gladke mišičnine na gliceril trinitrat in nam prikaže motnje v delovanju gladkomišičnih celic medije. Histološke raziskave so na mestu anevrizme pokazale cistično spremembo mišične plasti in degenerativne spremembe medije z drobljenjem elastičnih vlaken (16). Teh sprememb pri bolnikih z dilatativno aterosklerozo na anevrizmatsko nespremenjenih arterijah ne pričakujemo. Zato je tudi enako delovanje gladkih mišic v brahialnih arterijah pri obeh skupinah bolnikov, ki smo ga ugotovili, pričakovano.

Razprava o od endotelija odvisni vazodilataciji

Preiskovanci z anevrizmo poplitealne arterije se ne razlikujejo statistično značilno v od endotelija odvisni vazodilataciji v primerjavi s preiskovanci s klasično obliko ateroskleroze.

Meritve od endotelija odvisne vazodilatacije pri bolnikih s klasično obliko ateroskleroze so pokazale, da imajo ti bolniki v primerjavi z zdravimi preiskovanci okrnjeno endotelijsko funkcijo (14). Endotelijsko disfunkcijo so prav tako našli pri zdravih preiskovancih s klasičnimi dejavniki tveganja za nastanek ateroskleroze, pri kadilcih, bolnikih z arterijsko hipertenzijo, hiperholesterolemijo, sladkorno boleznijo in pri otrocih z družinsko hiperholesterolemijo (14, 32–39). Endotelijska funkcija se prav tako slabša s starostjo (40). Naši skupini preiskovancev se med seboj nista razlikovali po starosti in po pogostosti dejavnikov tveganja za nastanek ateroskleroze.

S testom od endotelija odvisne vazodilatacije ocenjujemo le eno funkcijo endotelija. Iz naših rezultatov lahko zaključimo, da pri dilatativni obliki ateroskleroze ne gre za drugačno sistemsko okvaro te funkcije kot pri

klasični obliki ateroskleroze, s čimer moramo ovreči našo izhodiščno hipotezo, da se obe skupini med seboj razlikujeta v testirani funkciji endotelija in je za nastanek anevrizem morebiti pomembna večja okvara endotelija. Možno je, da endotelij sodeluje pri nastanku anevrizem na način, ki ga z uporabljenim testom nismo zajeli.

Strukturne lastnosti žilne stene

V raziskavi smo s pomočjo MR ocenjevali strukturne značilnosti žilne stene. Pri vsakem preiskovancu smo izračunali povprečno vrednost intenzitete signala žilne stene proksimalnega in distalnega dela žile in jih primerjali med opazovanima skupinama. Primerjava med obema skupinama na obeh prerezihi ni pokazala statistično značilnih razlik. Pri obeh skupinah bolnikov žilno steno sestavljajo snovi, ki oddajajo podoben MR-signal, vendar pa je bila porazdelitev tega signala med skupinama drugačna ($p < 0,05$). Porazdelitev smo ocenjevali z normiranim standardnim odklonom intenzitete MR-signal – homogenostjo. Ker se homogenost signala žilne stene pri istem bolniku na obeh opazovanih mestih ni razlikovala znotraj iste skupine, lahko sklepamo, da v anevrizmatsko spremenjeni žilni steni ne nastajajo strukture, ki bi imele drugačen MR-signal, temveč gre, v primerjavi z aterosklerotično žilo, le za spremenjeno razporeditev istih strukturnih elementov, kar je v skladu s histološkimi najdbami, kjer opisujejo predvsem porušeno zgradbo nekaterih elementov celičnega matriksa (16). Aterosklerotična žila je verjetno spremenjena v celoti in zato dobimo tudi v tem primeru enako (ne)homogenost na obeh prerezihi žile. Dejstvo, da med skupinama nismo izmerili razlik v intenziteti MR-signal, verjetno pomeni, da elementi, ki sestavljajo žilno steno pri obeh skupinah preiskovancev, niso različni. Možno je tudi, da je ločljivost uporabljene metode premajhna, da bi zaznali predpostavljene razlike.

Geometrijske značilnosti žilne stene

V raziskavi smo ocenjevali tudi nekatere geometrijske lastnosti pregledovanih žil. Izkazalo se je, da se opazovani skupini ne razlikujeta

v debelini žilne stene na proksimalnem – nerazširjenem delu. Ugotovitev je v skladu z dejstvom, da je anevrizmatska bolezen poplitealne arterije lokalna sprememba, čeprav so ugotavljali, da periferne arterijske anevризme pogosto spremlja arteriektazija sosednjih delov žile (4, 7).

Pri primerjavi stene anevrizme z aterosklerotično žilo na nivoju špranje kolenskega sklepa se je izkazalo, da ima anevrizmatsko spremenjena žila debelejšo steno. Podatkov o debelini anevrizmatsko spremenjene žilne stene v literaturi ni, saj gre zelo verjetno za spremembo, ki se spreminja glede na velikost anevrizme. V naši raziskavi je bila pri bolnikih z anevrizmami žila debelejša v predelu anevrizme kot v zdravem predelu. Pri nastanku anevrizem je okvarjena elastična membrana. Zaradi tega žilna stena oslabi in se raztegne (7). Zaradi večjega premera žile na steno deluje večja tenzija (Laplaceov zakon), ki posledično povzroči hipertrofijo ali hiperplazijo žilne stene (41). Morebiti se zaradi tega poplitealne anevrizme redko raztrgajo, čeprav so izpostavljene mehničnim poškodbam zaradi premikanja kolena (42).

Zaključimo lahko, da nastanek anevrizme ne pomeni le razširitve žile in s tem povečanja svetline, temveč se verjetno kompenzatorno zadebeli tudi žilna stena.

ZAHVALA

Največja zahvala gre mentorjema doc. dr. Matiji Kozaku, dr. med. in doc. dr. Alešu Blincu, dr. med., ki sta naju usmerjala, vodila in učila. Brez njiju naloge sploh ne bi bilo. Hvala, hvala, hvala!!!

Mag. Miranu Šebeštjenu, dr. med. bi se rada zahvalila za potrpežljivost pri poučevanju merjenja od endotelija odvisne vazodilatacije, zaupane izkušnje in kritično presojo najinega dela.

Janezu Podobniku, dipl. ing. rad. se zahvaljujema za slikanje z magnetno resonanco in vso pomoč pri iskanju najkvalitetnejše slike.

Dr. Igorju Serši, univ. dipl. ing. fiz. najlepša hvala za teoretično razlago dela z MR, predvsem pa za programsko opremo, s katero nama je omogočil obdelavo slik.

Moniki hvala za vso pomoč v popoldanskih urah njenih dežurstev in za lektoriranje naloge.

KOŽB Trnovo hvala za vso prijaznost, ki sva jo bila tam deležna med nastajanjem te naloge.

Najlepše se zahvaljujema tudi vsem preiskovancem, ki so potrpežljivo prenesli vse opravljene preiskave.

Hvala Andreji, Barbari, Jasmini, Jožici, Marjeti, Martini, Metodi, Petri, Sonji, Tjaši, Alešu, Boštjanu, Damijanu, Matevžu, Mitji in Sašu, ki so, nekateri celo večkrat, prostovoljno dovolili vpogled v svoje ožilje in nama s tem omogočili, da sva se naučila delati ultrazvočni test.

LITERATURA

1. Stehbens WE. Aneurysms. In: Stehbens WE, Lie JT, eds. *Vascular pathology*. London: Chapman & Hall; 1995. p. 353–414.
2. Haimovici H. Peripheral arterial aneurysms. In: Haimovici H, Callow AD, DePalma RG, Ernst CB, Hollier LH, eds. *Vascular surgery*. 3rd ed. Norwalk, Connecticut/San Mateo: Appelton & Lange; 1989. p. 670–85.
3. TASC working group. Management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2000; 19: 1–310.
4. Ballard DJ, Hallett JW. Natural history of aneurysms. In: Strandness DE, van Breda A, eds. *Vascular diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 565–9.
5. Matarazzo A, Sassi O, Giordano A, Florio Polichetti R, De Vivo D. Popliteal aneurysm. Personal experience. *Minerva Cardioangiol* 2002; 50: 39–42.
6. Bengtsson H, Bergqvist D, Ekberg O, Jazon L. A population-based screening of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 53–7.
7. Cohen JR, Hallett JW. Pathophysiology of arterial aneurysm development. In: Strandness DE, van Breda A, eds. *Vascular diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 559–64.
8. Zarins CK, Xu C, Glagov S. Aneurysmal enlargement of the aorta during regression of experimental atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1990; 12: 246–56.
9. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 2001; 86: 324–33.

10. Reilly JM, Tilson MD. Incidence and etiology of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 705–11.
11. Rao SK, Mathrubutham M, Sherman D, Cerveira J, Cohen JR. Reduced capacity to inhibit elastase in abdominal aortic aneurysm. *J Surg Res* 1999; 82: 24–7.
12. Knox JB, Sukhova GK, Whitemore AD, Libby P. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation* 1997; 95: 205–12.
13. Loskutoff DJ, Van Aken BE, Seiffert D. Abnormalities in the fibrinolytic system of the vascular wall associated with atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 74: 177–84.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
15. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325–33.
16. Creager MA, Halperin JL, Whitemore AD. Aneurysmal disease of aorta and its branches. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular medicine*. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven; 1996. p. 901–25.
17. Toussaint JF, Glenn M, LaMuraglia MD et al. Magnetic resonance images lipid, fibrous, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996; 94: 932–8.
18. Toussaint JF, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. T2-weighted contrast for NMR characterization of human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1995; 14: 1533–42.
19. Castrucci M, Mellone R, Vanzilli A, De Gaspari A, Del Maschio A. Mural thrombi in abdominal aortic aneurysms: MR imaging characterization – useful before endovascular treatment? *Radiology* 1995; 197: 135–9.
20. Altbach MI, Mattingly MA, Brown MF, Gmitro AF. Magnetic resonance imaging of lipid deposits in human atheroma via a simulated-echo diffusion-weighted technique. *Magn Reson Med* 1991; 20: 319–26.
21. Hinks RS, Quencer RM. Multislice chemical shift imaging by slice section gradient reversal. *Magn Res Imag* 1988; 6: 22–8.
22. Kozak M, Blinc A, Serša I, Mikac U, Šurlan M. Magnetic resonance imaging of arterial thrombi and its possible correlation to fibrinolytic treatment. *Cell Mol Biol Lett* 2002; 7: 82–6.
23. Elatrozy T, Nicolaidis A, Tegos T, Zarka AZ, Griffin M, Sabetai M. The effect of B mode ultrasonic image standardisation on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int Angiol* 1998; 17: 179–86.
24. Šebeščen M. Vpliv statinov in fibratov na funkcionalne in morfološke lastnosti arterijske stene pri bolnikih s kombinirano hiperlipidemijo [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2000.
25. Kuhlencort PJ, Gyurko R, Han F, Scherrer-Crosbie M, Aretz TH, Hajjar R, Picard MH, Huang PL. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. *Circulation* 2001; 104: 448–54.
26. Knowles JW, Reddick RL, Jennette JC. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS (-/-) apoE (-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest* 2000; 105: 451–8.
27. Žižek B, Poredoš P, Videčnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart* 2001; 85: 215–7.
28. Žižek B, Poredoš P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med* 2001; 249: 189–97.
29. Spacil J, Ceska R, Haas T. Flow-dependent vasomotor dysfunction of the popliteal artery related to common carotid artery intima media thickness. *Angiology* 2001; 52: 689–95.
30. Worthley SG, Helft G, Fayad ZA, Fuster V, Rodriguez OJ, Zaman AG, et al. Cardiac gated breath-hold black blood MRI of the coronary artery wall: an in vivo and ex vivo comparison. *Int J Card Imaging* 2001; 17: 195–201.
31. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helft G, Aguinaldo G, Badimon JJ, Sharma SK. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 506–10.
32. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE, Chir B. Cigarette smoking is associated with dose – related and potentially reversible impairment of endothelium – dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149–55.
33. Celermajer DS, Adams RM, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium – dependent dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150–4.
34. Panza JA, Quyyumi AA, Brash E Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium – dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–7.
35. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228–34.
36. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium – dependent vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340: 1430–2.
37. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium – dependent vasodilatation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993; 88: 2541–7.

38. Pacher P, Liaudet L, Soriano FG, Mabley JG, Szabo E, Szabo C. The role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 514–21.
39. Ordonez Fernandez A, Hernandez Fernandez A, Borrego Dominguez JM, Gutierrez Carretero E, Calderon Sanchez E, Ruiz Perez M. Study of the reversibility of endothelial dysfunction in a rat model of diabetes mellitus: experimental treatment by transplantation of pancreatic islets. *Eur J Surg* 2001; 167: 695–9.
40. Lind L, Sarabi M, Millgard J, Kahan T, Edner M. Endothelium-dependent vasodilation and structural and functional changes in the cardiovascular system are dependent on age in healthy subjects. *Clin Physiol* 1999; 19: 400–9.
41. Berne RM, Levy MN. The microcirculation and lymphatics. In: Berne RM, Levy MN, eds. *Physiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 431.
42. Gawenda M, Sorgatz S, Walter M, Erasmi H. Rupture as the exceptional complication of popliteal aneurysm. *Eur J Surg* 1997; 163: 67–71.

Prispelo 2. 7. 2003