

Nitrogliserin ile Aort Sertliğinin Değişimi ve Koroner Arter Hastalığının Yaygınlığı

Uz. Dr. Şevket GÖRGÜLÜ, Doç. Dr. Mehmet EREN, Uz. Dr. Seden ÇELİK,
Uz. Dr. Sacit CİNSOY, Doç. Dr. Bahadır DAĞDEVİREN, Uz. Dr. Nevzat USLU,
Dr. Orhan ÖZER, Dr. Bülent UZUNLAR, Dr. Burak TANGÜREK, Uz. Dr. Tuna TEZEL
Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Amaç: İntravenöz nitrogliserinin koroner arter hastalığı (KAH) bulunan bireylerdeki aort elastikiyeti üzerine etkisi ile KAH ciddiyetini saptamak.

Materyel ve Metot: Koroner anjiyografi sonucunda ortaya çıkan hasta damar sayısına göre 2 hasta grubu oluşturuldu. Birinci grup tek damar patolojisi gösteren 21 hastadan, ikinci grup ise çok damar rahatsızlığı bulunan 22 hastadan oluşturuldu. Aort sertliği parametreleri olarak nabız basıncı, aortik "strain", esneklik ve aort çap değişimi incelendi. Anti-iskemik ilaçlar incelemiden 48 saat önce kesildi ve lüzumu halinde dilüti nitrogliserin önerildi. Hastanın son 3 saat içinde nitrogliserin almamış olmasına dikkat edildi. Bütün hastalarda ekokardiyografik incelemeler nitrogliserin öncesi ve 5 dakika sonrası olmak üzere iki kez tekrarlandı.

Bulgular: Nitrogliserin aort çap değişimi üzerinde tek damar grubunda anlamlı artış yaparken (öncesi ve sonrası sırasıyla; 1.1 ± 0.5 , 1.6 ± 0.6 , $p=0.002$) çok damar grubunda etkisizdi. Nabız basıncı nitrogliserinle tek damar grubunda (önce ve sonra, 59 ± 16 ya karşı 49 ± 12 , $p<0.001$) azalma gösterirken, aortik "strain" artış gösterdi (önce ve sonra, 6 ± 3.5 , 9 ± 4 , $p<0.001$). Aortik esneklik ise nitrogliserinle tek damar grubunda bariz olmak üzere (önce ve sonra, 2.29 ± 1.58 , 4.06 ± 2.43 , $p<0.01$) artış gösterirken, çok damar grubunda değişiklik göstermedi (önce ve sonra, 2.61 ± 2.43 , 3.78 ± 2.77 , $p>0.05$).

Sonuç: Nitrogliserin ile aort sertliğindeki düzelme miktarı, KAH yaygınlığının saptanmasında yardımcı bir faktör olabilir.

Anahtar kelimeler: Nitrogliserin, Aort sertliği, Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) çoğu batı toplumlarındaki başlıca morbidite ve mortalite sebebidir. (1) Bundan dolayı KAH ciddiyetinin saptanması büyük önem kazanmaktadır. KAH olan bir hastanın hayatta kalma olasılığını belirleyen en önemli kriterlerden

bir tanesi bu rahatsızlığının yaygınlığıdır. Yani koroner anjiyografi ile saptanan hasta damar sayısıdır. (2)

Aort elastikiyeti ile kardiyovasküler mortalite birbiriyle yakından ilişkilidir. (3) Son zamanlarda tedavi gerektiren bir risk faktörü olarak kabul gören aort sertliğinin, (4) KAH olan bireylerde arttığı (5,6) ve KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu bilinmektedir. (7) KAH ile aort sertliği arasındaki ilişki iki yöllü olmaktadır. Birincisi çıkan aort koroner arterlerin vazo vazorumlarından beslenir. (8) İkincisi KAH ciddiyeti ile aorttaki ateroskleroz ciddiyeti arasında doğru orantılı bir ilişki vardır (9) ve aorttaki ateroskleroz aort sertliğini doğrudan etkilemektedir. (10)

Yapılan bir çalışma ile nitrogliserin verilmesinden sonra normal koroner arterlerde %30 ile %50 arasında genişleme olduğu gösterilmiştir. (11) Ayrıca dil altı veya damar içi yolla verilen nitrogliserinin aterosklerozlu koroner arterde kan akımını arttırdığı (12,13) ve darlık ciddiyetine göre değişik derecelerde vasodilatasyon yaptığı bilinmektedir. (14) çıkan aort koroner arterlerden beslendiğine (8) ve KAH ciddiyeti ile aort ateroskleroz ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki olduğuna göre (9) nitrogliserinin, KAH ciddiyeti farklı olan hastalarda aort elastikiyeti üzerine farklı etki yapması beklenir.

Koroner perfüzyon daha çok diyastolde olduğu ve bu diyastolik akımın sağlanmasında sistolde gerilen aortun diyastolde elastik özelliklerinden dolayı büzüşerek bir pompa gibi rol oynadığı bilinmektedir. Böylece KAH tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardan nitrogliserinin aort sertliği üzerine etkisinin bilinmesi önemlidir. Nitrogliserinin miyokard perfüzyonu üzerine iyi bilinen etkilerine karşın KAH olan hastalarda aort sertliği üzerine etkileri bilinmemektedir. Ayrıca, daha önceki çalışmalardan koroner arter hastalığı ile aort elastikiyeti arasındaki ilişki bilin-

mesine rağmen, (5,6) KAH ciddiyeti ile aort elastikiyeti arasındaki ilişki yeterince incelenmemiştir. Nitrogliserinin gerek koroner kan akımını artırıcı etkisi ve gerekse çıkan aorta üzerine muhtemel direkt veya indirekt etki ile oluşturacağı aort elastikiyet değişimi bize koroner arter hastalığının ciddiyeti hakkında bilgi verebilir.

Bu çalışma ile daha önce hiç çalışılmamış olan nitrogliserinin KAH olan hastalardaki aort elastikiyeti üzerine etkisi yoluyla KAH ciddiyetini öngörmeyi planladık.

MATERYEL ve METOTLAR

Hastalar: Koroner anjiyografi sonucunda ortaya çıkan hasta damar sayısına göre çok damar hastalığı ve tek damar hastalığı olmak üzere 2 hasta grubu oluşturuldu. Bir damarın hasta kabul edilebilmesi için o damarın iskemi oluşturacak düzeyde yani en az %50 darlık göstermesi kriteri alındı. 15 hasta damar sayısını belirlemede sağ koroner, sol ön inen, sirkumfleks arter ve bunların büyük yan dallarındaki darlıklar esas alındı. Çalışmanın dışlama kriteri olarak herhangi bir aort veya kapak patolojisine sahip olma alındı. Birinci grup tek damar patolojisi gösteren (sağ koroner arter hastalığı bulunan 11 olgu, sirkumfleks arter hastalığı bulunan 7 olgu, sol ön inen arter diagonal dal hastalığı bulunan 1 olgu ve sirkumfleks arter 1. obtus marginal dal hastalığı bulunan 2 olgu) 21 olgudan oluşturuldu. Bu olguların yaş ortalaması 60 ± 10 olup 5 tanesi kadın hasta idi. İkinci grupta çok damar hastası yani birden fazla koroner arterin tutulduğu 22 hasta bulunuyordu. Bu olguların yaş ortalaması 59 ± 11 olup 5 tanesi kadın hasta idi. Anti-iskemik ilaçlar incelemeden 48 saat önce kesildi ve lüzumu halinde dilaltı nitrogliserin önerildi. Hastanın son 3 saat içinde nitrogliserin almamış olmasına dikkat edildi. Bütün hastalara ekokardiyografik inceleme öncesi damar yolu açıldı ve ilk inceleme sonrası 2 cc serum fizyolojik içinde bolus tarzında verilmek üzere 200 mikrogram nitrogliserin solüsyonu hazırlandı.

Çalışma Protokolü: Tüm ekokardiyografik ölçümler koroner anjiyografi sonuçlarından habersiz bir gözlemci tarafından yapıldı. Ölçümler nitrogliserin öncesi ve 5 dakika sonrası olmak üzere iki kez tekrarlandı. Bütün hastalara sol lateral dekübitis pozisyonunda iken Hewlett-Packard Sonos 1500 cihazı ve 2,5-3,5 MHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla ekokardiyografik muayene yapıldı. Kan basıncı ölçümü nitrogliserin öncesi ve sonrası sağ koldan standart manşon ve sfigmomanometre ile yapıldı. Korotkoff'un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi de diyastolik kan basıncı değerleri olarak alındı.

Ekokardiyografik ölçümler: Bütün ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden üç siklуста yapıldı ve bunların ortalamaları hesaplarda kullanıldı. M-Mod kayıtları 50 mm/sn hızla yapılırken Doppler kayıtları 100mm/sn hızla yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüsünden M-Mod çubuğu mitral yaprakçıkların hemen altından geçecek şekilde traseler alındı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin

önerilerine göre; sol ventrikül çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitle indeksi bulundu. M-Mod çubuğu aort kapağının 3 cm distalindeki çıkan aort bölgesinden geçecek şekilde yerleştirildikten sonra alınan traseden çıkan aortun sistolik ve diyastolik çapları alındı. (16) Aort trasesinin öne doğru olan maksimum hareketin olduğu yerden sistolik ve EKG'nin R tepesine uyan bölgede de diyastolik çap ölçüldü.

Apikal dört boşluk görüntüsünde *pulsed Doppler*'in örnekleme volümü mitral annulus hizasına konularak ekspiryum sonrası apne döneminde mitral diyastolik E hızı, bunun azalma zamanı (DT) ve mitral diyastolik A hızı elde edildi. Örnekleme volümü apikal uzun aks görüntüsünde sol ventrikül çıkış yoluna konularak aort akım trasesinin bitişi ile mitral trasesinin başlangıcı arasındaki süre, izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ) olarak ölçüldü. Ekokardiyografi cihazı doku Doppler ölçümleri için ayarlanarak, apikal dört boşluk görüntüsünde örnekleme volümü mitral annulus-lateral duvar keşifmesine konuldu. Buradan elde edilen traselerden annulusun erken (Em) ve geç (Am) diyastolik doku Doppler hızları ölçüldü. Yalancı normal patern, mitral diyastolik akımında normal patern gösteren hastaların doku Doppler Em/Am < 1 olarak bulunması ile tanımlandı. (17)

Aort elastikiyet parametrelerinin hesaplanması: Aort elastikiyet parametreleri olarak çap değişimi, nabız basıncı, aortik "strain" ve esneklik hesaplandı. (7,18)

Çap Değişimi= Aort (sistolik-diyastolik çap)

Nabız Basıncı=Sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı

Aortik Strain (%) = (sistolik çap-diyastolik çap) $\times 100 /$ diyastolik çap

Esneklik (cm². dyn⁻¹) = 2 x aort çap değişimi / diyastolik çap x nabız basıncı

İstatistik: Sayısal değişkenler ortalama ± 1 SS şeklinde verildi. Grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenler için *Mann-Whitney U testi* ve oranlar için ki-kare testi kullanıldı. Gruplarda nitrogliserin öncesi ve sonrası değişkenlerin karşılaştırılmasında *Wilcoxon testi* kullanıldı. Nitrogliserin ile aortik strain ve distensibilitedeki değişim yüzdesi, nitrogliserin sonrası değerle bazal değer arasındaki farkın bazal değere oranlanması ile hesaplandı. Aortik "strain" ve distensibilitenin nitrogliserin ile değişim miktarlarının çok damar hastalığını göstermedeki sınır değeri en yüksek risk oranına sahip değer olarak seçildi ve bu değer için duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerleri hesaplandı. İstatistikler SPSS istatistik programı ile bilgisayar ortamında gerçekleştirildi. İstatistiki anlamlılık için p değeri <0.05 alındı.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri: Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (tek damar için 60 ± 10 ve çok damar grubu için 59 ± 11 ; $p > 0.05$). Çalışma grupları arasında cinsiyet, sigara içimi, hiperlipidemi varlığı, eşlik eden hipertansiyon veya diyabet sıklığı yönünden fark yoktu. (Tablo-1 e bakınız).

Tablo 1. Grupların temel parametrelerinin karşılaştırılması

	Tek damar (n=21)	Çok damar (n=22)	p değeri
Yaş (yıl)	60±10	59±11	AD
Kadın (sayı)	5 (%24)	5(%24)	AD
Diabet (sayı)	5 (%24)	7(%33)	AD
Sigara (sayı)	7(%33)	5(%24)	AD
Hipertansiyon (sayı)	11(%52)	11(%52)	AD
Hiperlipemi (sayı)	10(%48)	7(%33)	AD
Kalp hızı (atım/dk)	74±9	77±14	AD
SVDC (mm)	49±7	50±7	AD
SVSC (mm)	33±6	34±6	AD
EF (%)	60±9	57±12	AD
SAÇ (mm)	39±5	40±4	AD
SVKİ (g/m ²)	128±35	129±42	AD
Ps (mm/Hg)	136±23	139±37	AD
Pd (mm/Hg)	76±10	83±11	AD
NB (mmHg)	59±16	56±32	AD
ADÇ (mm/m ²)	19±3	19±2	AD
ASÇ (mm/m ²)	20±2	21±2	AD
ÇD (mm/m ²)	1.1±0.5	1.6±1	0.031
E/A	0.85±0.23	0.88±0.33	AD
İVGZ (msn)	124±16	120±20	AD
Em/Am	0.94±0.37	1.07±0.88	AD
Strain (%)	6±3.51	8.6±5.4	AD
Esneklik (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	2.29±1.58	2.61±2.43	AD

Kısaltmalar: AD; anlamlı değil, SVDC; sol ventrikül diyastolik çapı, SVSC; sol ventrikül sistolik çapı, EF; ejeksiyon fraksiyonu, SAÇ; sol atriyum çapı, SVKİ; sol ventrikül kitle indeksi, Ps; sistolik kan basıncı, Pd; diyastolik kan basıncı, NB; nabız basıncı, ADÇ; aort diyastolik çapı, ASÇ; aort sistolik çapı ÇD; çap değişimi E/A; mitral diyastolik erken ve geç akımı hızlarının birbirine oranı, İVGZ; izovolumetrik gevşeme zamanı, Em/Am; mitral anüller doku dopler hızlarının oranı

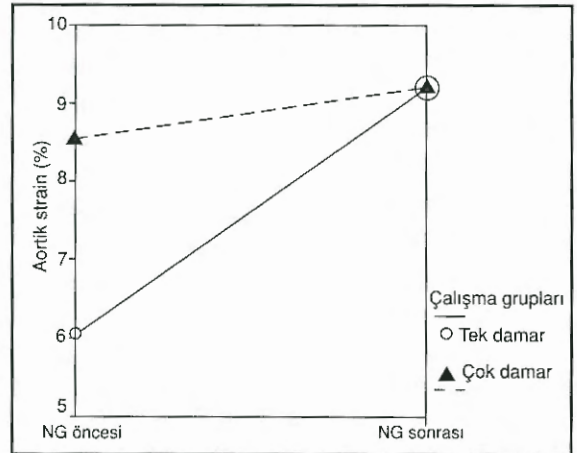
Aortun Bazal Elastikiyet Parametreleri ve Nitrogliserin Etkisi: Gruplar arasında nitrogliserin öncesi nabız basıncı, aortik "strain" ve esneklik yönünden fark yoktu (Tablo-1 e bakınız). Diyastolden sistole aort çap değişimi çok damar grubunda tek damar grubundan daha fazla idi (1.6±1 karşı 1.1±0.5 p=0.037). Nitrogliserinin aort çap değişimi (öncesi ve sonrası sırasıyla; 1.1±0.5, 1.6 ± 0.6, p=0.002) ve aortik "strain" (önce ve sonra, 6±3.51, 9 ± 4, p<0.001) üzerinde tek damar grubunda anlamlı artış

yaparken diğer grupta etkisizdi. (Tablo-2 ve Şekil-1 e bakınız). Nabız basıncı nitrogliserinle tek damar grubunda azalma gösterdi (önce ve sonra, 59 ± 16 ya karşı 49 ± 12, p<0.001). Aortik esneklik ise nitrogliserinle tek damar grubunda bariz olarak artış gösterirken (önce ve sonra, 2.29±1.58, 4.06±2.43, p<0.01), çok damar grubunda değişiklik göstermedi (önce ve sonra, 2.61±2.43, 3.78±2.77, p>0.05) (Şekil-2).

Tablo 2. Grupların nitrogliserin öncesi ve sonrası sertlik parametrelerinin karşılaştırılması

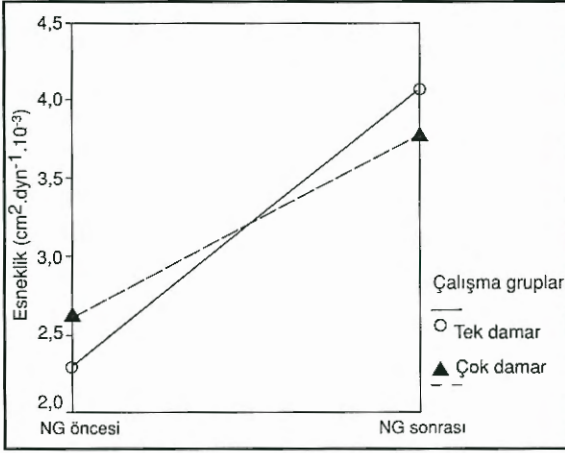
	Tek Damar (n=21)		Çok Damar (n=22)	
	NG öncesi	NG sonrası	NG öncesi	NG sonrası
Kalp hızı (atım/dk)	74±9	74±8	77±14	78±13
SKB (mmHg)	136±23	121±21 ^a	139±37	130±18
DKB (mmHg)	76±10	72±11 ^b	83±11	77±10
NB	59±16	49±12 ^a	56±32	53±13
ASÇ (mm)	20±2	20±2 ^b	21±2	21±2
ADÇ (mm)	19±3	18±3	19±2	19±2
ÇD	1.1±0.5	1.6±0.6 ^b	1.6±1	1.7±1.1
Aortik strain (%)	6±3.51	9±4 ^b	8.6±5.4	9.2±6.3
Esneklik (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	2.29±1.58	4.06±2.43 ^b	2.61±2.43	3.78±2.77

Not: Gruplarda nitrogliserin (NG) öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon testi için p değerleri: (a); p< 0.001, (b) p<0.01. Ayrıca kısaltmalar için Tablo-1 e bakınız.



Şekil 1. Çalışma gruplarına göre nitrogliserinin (NG) aortik strain üzerine etkisi görülmektedir.

Bazal değerine göre nitrogliserinle aortik straindeki % 70 den daha az düzelleme olması % 86 duyarlılık,



Şekil 2. Çalışma gruplarına göre nitrogliserinin (NG) esneklik üzerine etkisi görülmektedir.

% 57 özgüllük, % 80 negatif prediktif, % 67 pozitif prediktif ve % 71 kestirim değerleri ile çok damar hastalığını göstermekte idi. Benzer şekilde nitrogliserinle aortik distensibilitedeki % 90 dan daha az düzelme olması % 90 duyarlılık, % 67 özgüllük, % 88 negatif prediktif değer, % 73 pozitif prediktif ve % 79 kestirim değerleri ile çok damar hastalığını göstermekte idi.

TARTIŞMA

Mevcut çalışma bize KAH yaygınlığı farklı olan hastalardaki aort elastikiyetinin nitrogliserine verdiği yanıtın farklı olduğunu ve buna dayanarak KAH yaygınlığının öngörülebildiğini ortaya koymuştur.

Aortun bazal elastikiyet parametreleri: Çalışmamızda nitrogliserin öncesi diyastolden sistole aort çap değişimi çok damar hastalarında diğer gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Hirai ve ark.⁽⁵⁾ aksine, nitrogliserin öncesi KAH yaygınlığı ve aort sertliği arasındaki yakın ilişki çalışmamızda gözlenmedi. Endotel yoluyla vazodilatör fonksiyonların kaybı⁽¹⁹⁾ sonucu aterosklerozlu koroner arterlerde basal vazomotor tonusun arttığı ileri sürülmüştür.^(20,22) Oysa ki başka bir çalışmada, aterosklerotik plak yükünün artması ile arterdeki yeniden yapılanmanın (remodeling) sonucu olarak⁽²³⁾ basal vazomotor koroner tonusun azaldığı açıkça ortaya konmuştur.⁽²⁴⁾ KAH ciddiyeti ile aorttaki ateroskleroz ciddiyeti arasındaki ilişki bilindiğine⁽⁹⁾ göre aynı mekanizmalar burada da rol oynamış olabilir. Her ne kadar bu çalışmada, nitrogliserin öncesi aort

sertliği ciddiyeti ile KAH yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olsa da, çok damar hastalarındaki anlamlı aort çapı değişiminden aorttaki ateroskleroz sonucu yeniden yapılanma (remodeling) sorumlu olabilir.

Nitrogliserin sonrası aort sertliğinin değerlendirilmesi: Nitrogliserinle aort çap değişimi ve aortik strain artması sadece tek damar hastalarında gözlendi. Esneklik ve nabız basıncı parametrelerine göre ise aort elastikiyetindeki düzelme tek damar hastalarında bariz bir şekilde görülmekteydi. Çok damar hastalarında elastikiyet düzelmesi saptanmadı. Dolayısıyla bu sonuçlara göre Hirai ve ark.⁽⁵⁾ aksine nitrogliserin öncesi aort sertliği derecesiyle KAH yaygınlığı arasında ilişki kurulamazken nitrogliserin sonrası aort sertliği ölçülerek KAH yaygınlığı saptanabilmektedir.

Aort elastikiyetinin düzelme mekanizması: Aterosklerozlu koroner arter segmentlerinin daha az endotele bağımlı relaksasyon faktörü saldıdığı gösterilmiştir.⁽²⁵⁾ Bundan dolayı bu damarların nitrogliserinin vazodilatatör etkisine daha hassas olduğu bildirilmiştir.^(20,21) Oysa ki başka bir çalışmada ateroskleroz ciddiyeti arttıkça koroner arterlerin nitrogliserine verdiği cevabın azaldığı ortaya konmuştur.⁽²⁴⁾ Dolayısıyla çok damar hastalarında verilen nitrogliserin koroner arterleri yeterince dilate edememiş ve vazovazorum akımını aort elastikiyetini düzelterek derecede arttıramamış olabilir. Bu konuyu aydınlatmak için, KAH hastalarında nitrogliserinin koroner akım rezervi ve aort sertliği üzerine etkisini eş zamanlı olarak araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz düz kas hücresinin media tabakasında oluşturduğu atrofi ile kontraktıl kapasite kaybına yol açar⁽²⁶⁾. Aterosklerotik lezyonlarda arter duvarını sertleştiren çok miktarda kollagen ve hücre dışı matris ürünleri vardır. Çok damar hastalarının aort aterosklerozları daha ciddi olduğuna ve nitrogliserinin direkt düz kasa etki ettiği bilindiğine göre, ateroskleroz aort duvar yapısını değiştirerek nitrogliserin gibi vazoaaktif ajanların yeterince etki etmesini önlemiş olabilir.

Çalışmanın klinik önemi: KAH hastalığının prognoz belirleyicilerinden olan çok damar hastalığının saptanması bir çok invazif olmayan çalışmaya konu olmuştur. Bu hastalara verilen nitrogliserin ile aort

sertliğinde anlamlı değişme olmaması invazif olmayan bir yöntemle çok damar hastalığı teşhisi koymamıza yardımcı olabilir.

Sonuç: KAH yaygınlığı ile aort sertliği ciddiyeti arasında anlamlı ilişki bulunmazken, intravenöz nitrogliserin verilmesiyle meydana gelen aort elastikiyetindeki değişim KAH yaygınlığının saptanmasında yardımcı bir faktör olabilir.

KAYNAKLAR

1. Goode GK, Miller JP: Heagerty AM, Hyperlipidemia, hypertension, coronary heart disease. *Lancet*. 1995; 345: 362-4

2. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al: Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1982; 66: 562-8

3. Arnett DK, Evans GW, Riley WA: Arterial Stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669-82

4. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT: Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc*.1995; 43: 581-2

5. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S: Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989; 80: 78-86

6. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Kouroukalis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 11: 990-6

7. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH: Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 3: 395-401

8. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H: Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300-4

9. Isii T, Newman WP III, Guzman MA, Hosoda Y, Strong JP: Coronary and aortic atherosclerosis in young men from Tokyo and New Orleans. *Lab Invest* 1986; 54: 561-565

10. Lehmann ED, Gosling RG, Parker JR, de Silva T, Taylor MG: A blood pressure independent index of aortic distensibility. *Br J Radiol* 1993; 66: 126-31

11. Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR: Magnitude of dilation of large and small coronary arteries by nitroglycerin. *Circulation* 1981; 64: 324-33

12. Fallen EL, Nahmias C, Scheffel A, et al: Redistribution of myocardial blood flow with topical nitroglycerin in

patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 1381-8

13. Sudhir K, MacGregor JS, Barbant SD, et al: Assessment of coronary conductance and resistive vessel reactivity in response to nitroglycerine, ergonovine, adenosine: In vivo studies with simultaneous intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1261-8

14. McPherson DD, Sirna S, Collins SM et al: Can atherosclerotic coronary arteries vasodilate?: An intraoperative high-frequency epicardial echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 21-25

15. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD: Chronic coronary artery disease. Braunwald 5th edition 1997, p 1298

16. Stratos C, Stefanidis C, Kallikazaros I, Boudoulas H, Toutouzas P: Ascending aorta distensibility abnormalities in hypertensive patients and response to nifedipin administration. *Am J Med* 1992; 93: 505-12

17. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein al: Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-17

18. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E: Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European Heart Journal* 1992; 13: 1040-45

19. Griffith TM, Lewis MJ, Newby AC: Henderson AH. Endothelium-derived relaxing factor. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 797-806

20. Lüscher TF: The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 670-85

21. Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ: Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and rethrombosis on evolving thrombi. *Circulation* 1992; 86 (suppl III): III-74-III-85

22. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: Mechanism of disease: the pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-18

23. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1371-5

24. Schachinger V, Zeiher AM. Quantitative Assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo. *Circulation*. 1995; 92: 2087-94

25. Chester AH, O'Neil GS, Moncada S, Tadjkarimi S, Yacoub MH: Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. *Lancet*. 1990; 336: 897-900

26. Lee RT, Kamm RD: Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 1289-95