

Az áramlásfüggő dilatáció vizsgálata termometriával nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegekben

Tarján Jenő,
Nagy Lajos,
Kovács Imre,
Kovács Erik,
Árvai Ferenc,
Dobai Ferenc

Veszprémi Akadémiai Bizottság,
Endothel Munkabizottsága,
Veszprém

Levelezési cím:
dr. Tarján Jenő
9700 Szombathely, Kiskar u. 7.
E-mail: drtarjan@axelero.hu

Kulcsszavak:
endothelfunkció, magas
kardiovaszkuláris rizikó

Keywords:
endothelial function,
high cardiovascular risk

Az endothelfunkciót többféle módszerrel vizsgálhatjuk, de széleskörű alkalmazásához olcsóbb és egyszerűbb módszerre lenne szükség. Ennek érdekében a szerzők az ujjbegy hőmérsékletének mérésén alapuló új módszert dolgoztak ki az endothelfunkció meghatározására. **Betegek és módszer:** 50 egészséges, nemdohányzó és 117 nagy kardiovaszkuláris rizikójú beteg (ESH-ESC 2003, MHT 2003 kockázatbecslése alapján) összehasonlító vizsgálatát végezték el új módszerükkel. Az ujjbegy hőmérsékletét FTM-101 típusú számítógép alapú infravörös bőrhőmérővel végezték. Szobahőmérsékleten (20–25 °C) 10 perc fekvés után az alkart vérnyomásmérő mandzsettával szupraszisztolés nyomással 4,5 percre leszorították. Az ujjbegy hőmérsékletét mérték a leszorítás előtt (alaphőmérséklet, T_0), közvetlen a leszorítás felengedése előtt (T_{min}) és monitorozták a leszorítás felengedése utáni hyperaemia alatt 10 percen keresztül. Az ujjbegy áramlásfüggő hőmérséklet változását a hyperaemiás szakasz alatt mért maximális értékkel jellemezték (T_{max}). **Eredmények:** Egészségesekben az ujjbegy átlagos maximális hőmérséklete (T_{max}) magasabb volt, mint a kiindulási hőmérséklet (T_0 : $30,3 \pm 2,6$ °C – T_{max} : $31,6 \pm 1,7$ °C $p < 0,001$), viszont a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek csoportjában a hőmérséklet átlaga éppen elérte a kiindulási értéket (T_0 : $30,7 \pm 2,7$ – T_{max} : $30,8 \pm 2,6$ °C; $p = ns$). A kontrollokban a dekompreszió után a hőmérséklet meredekebben emelkedett, mint a betegekben. Feltételezik, hogy az egészségesekben mért hőmérséklet többlet az endothelfunkcióval áll kapcsolatban.

Flow Mediated Change of Finger-Tip-Temperature in Patients with High Cardiovascular Risk. Endothelial dysfunction is the first sign of atherosclerosis. It was widely demonstrated that some drugs and life style modification improve or even correct impaired endothelial function. There are different methods to study endothelial function, but a cheaper and simpler method would be necessary for everyday practice. That's why authors of this article elaborated a new method based upon the measurement of finger-tip temperature in order to evaluate endothelial function. **Patients and method:** 50 healthy and 117 high-risk patients (ESH-ESC 2003, MHT 2003 stratification) were involved into the study. Finger-tip temperature was measured by computer-operated FTM-101 infra-red skin thermometer. The patients layed supine in a quiet room with room temperature (20–25 °C) for 10 minutes. Following the baseline measurement of finger tip temperature (T_0) a forearm cuff occlusion was obtained for 4.5 minutes by inflation of pneumatic tourniquet to a suprasystolic. Finger tip temperature was measured just before cuff deflation (T_{min}) and was monitored regularly for 10 minutes during the post deflation hyperemic phase. The flow mediated change of finger tip temperature was characterised by maximal temperature during hyperemia (T_{max}). **Results:** In healthy individuals the maximal temperature of finger tip was higher as T_0 (T_{max} : 31.6 ± 1.7 vs. 30.3 ± 2.6 °C; $p < 0.001$), but in high risk patients the average finger tip temperature during hyperemia just reached the baseline value (T_{max} : 30.7 ± 2.7 vs. 30.8 ± 2.6 °C; $p = ns$). The steep of the curve, $T_{max} - T_{min} / t_{max} - t_{min}$ was 2.1 ± 1.0 in the healthy individuals but only 0.9 ± 0.6 in the patients, $p < 0.001$. Authors suppose that this higher temperature in healthy individuals could be related with endothelial function.

Ép endothelfunkciójú erekben az áramlás fokozódása vazodilatációt vált ki, viszont kóros endothelfunkciónál elmarad a dilatáció, vagy paradox módon vazokonstrikció jelentkezik. Az áramlás fokozódását legegyszerűbben úgy érzük el, hogy az alkart vérnyomásmérő mandzsettával 4,5 percre leszorítjuk, majd a leszorítást hirtelen megszüntetjük. A dekompreszió után fellépő fokozott áramlást, vagyis a shear-stresszt használták fel *Celermajer és mtsai.* az endothelfunkció ultrahangos vizsgálatára és módszerüket FMD-nek (Flow Mediated Dilatation) nevezték el (1). Az acetilkolin ép endothelfunkció esetén dilatációt vált ki, kóros endothelfunkciónál vazokonstrikciót. A koronáriák vizsgálatokor az acetilkolint katéteren keresztül juttatják az arteria coronariába, egyébként a perifériás erek vizsgálatokor intravénásan vagy intrakután iontoforézissel is bevihető a szervezetbe. Az erek dilatációját vizsgálhatjuk ultrahanggal az ér lumen mérésével (1, 2, 3, 4), az áramlás pletizmográfias meghatározásával (5), lézer Doppler-módszerrel (6, 7, 8). A pulzusgörbe analízisével is lehet következtetni a vaszkuláris, illetve endothelfunkcióra (9, 10). Az endothelfunkciót vizsgáló módszerek széles körben nem tudtak elterjedni drágaságuk és szakemberszükségletük miatt, ezért egy új egyszerű és olcsó módszert dolgoztunk ki a vaszkuláris funkció vizsgálatára. A módszer azon alapszik, hogy az ujjbegy bőrhőmérséklete nagymértékben függ a végtag véráramlásától, ez pedig az erek és az endothel állapotától. Az ujjbegy hőmérsékletét gyorsan és pontosan mérő műszerek viszonylag olcsón kaphatók.

Betegek

50 egészséges kontroll (23 férfi és 27 nő) valamint 117 nagy kardiovaszkuláris rizikójú beteg (56 férfi, 59 nő) vizsgálatát végeztük új módszerünkkel. A kontrollok fiatalok voltak, átlagos életkoruk $36,7 \pm 14$ év, panaszuk nem volt, krónikus betegségben nem szenvedtek, fizikális vizsgálattal, rutin vér- és vizeletvizsgálattal kóros eltérést nem találtunk, nem dohányoztak, gyógyszert nem szedtek. A betegek csoportja idősebb volt ($62,8 \pm 13,2$ év), kockázatbecslésüket az European Society of Hypertension-European Society of Cardiology és a Magyar Hypertonia Társaság 2003-as ajánlása alapján végeztük (11, 12). A kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulása a 117 beteg között: iszkémiás szívbetegség 101, hipertónia 88, diabétesz 49, hyperlipidaemia 97. A felsoroltak közül egy-egy beteg több rizikóval is rendelkezett és gyógyszereiket etikai okokból a vizsgálat idején is folytattuk, beleértve azokat a szereket is, amelyek javíthaták az endothelfunkciót (ACE-inhibitorok, angiotenzin-receptor-blokkolók, statinok). Az endothelfunkciót 23 beteg esetében *Celermajer* módszerével is megvizsgáltuk

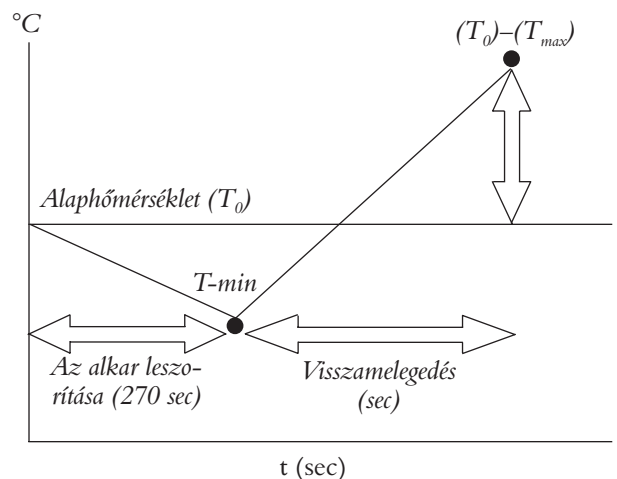
(FMD). Mind a 23 beteg endothelfunkciója kóros volt: $FMD < 5\%$, nitroglicerinnel kiváltott dilatáció nem utalt az erek rigiditására ($NMD > 12\%$).

Módszerek

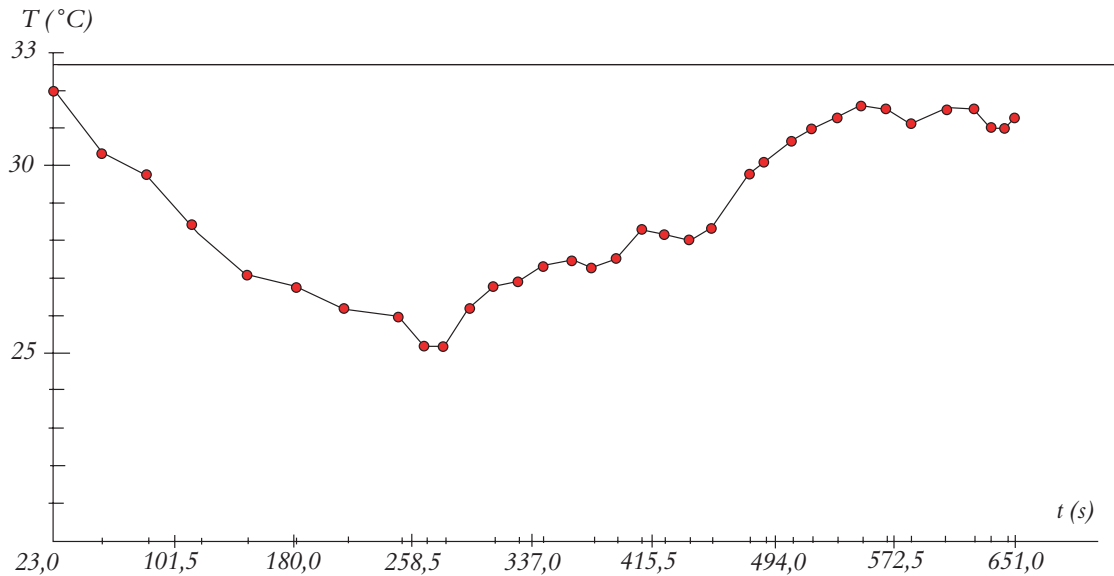
Az ujjbegy hőmérsékletét FTM-101 típusú számítógép alapú infravörös bőrhőmérő rendszerrel végeztük. A rendszer egy rádióadót tartalmazó infravörös hőmérőből, a számítógéphez kapcsolható vevőegységből valamint egy Windows alapú (Skinymax) mérő-dokumentáló programból áll. A sorozatmérések elvégzése a számítógéptől távolabb is történhet (kb. 10 m-ig), mivel a mért értékek vezeték nélküli kapcsolattal kerülnek a mérő-kiértékelő programba. A méréssorozat végén a program a mért értékeket tárolja, belőlük görbét készít és az adatok átvihetők az Excelbe tetszőleges számítások elvégzésére. A hőmérséklet és idő függvényében automatikusan elkészített görbén mozgatható kurzor segítségével minden pontban szám szerint megkapható az időérték és hőmérséklet. A hőmérő igen érzékeny. A mérendő felület hőmérsékletét 1-2 sec-on belül felveszi és az ismételt mérések szórása azonos pontról felvéve maximum $\pm 0,1-0,2$ °C.

A vizsgálat előtt a beteg 10 percig szobahőmérsékleten (20–25 °C) vizsgálóágyon fekszik és fekvé marad a vizsgálat alatt is. A kéz 2. vagy 3. ujjbegyről felvett hőmérsékleti értékeket a gép tárolja a mérés időpontjával együtt. Ez az a számsor, amit az excelbe transportálva bármilyen számítások végezhetőek. Az automatikusan képzett görbe vázlata az 1. ábrán látható. Az első hőmérés értékét, az ujjbegy alaphőmérsékletét a rendszer vízszintes vonalban ábrázolja (T_0), a többi érték pont formájában jelenik meg. Az alaphőmérséklet felvétele után az alkart a vérnyomásmérő man-

1. ábra. Az ujjbegyről felvett hőmérsékleti görbe vázlatos ábrázolása



Tarján és mtsai.: Az áramlásfüggő dilatáció vizsgálata termometriával



2. ábra. Az ujjbegy hőmérsékletét a leszorítás előtt (alaphőmérséklet) a vízszintes vonal jelzi. A második mérés a 23. másodpercben készült és a második mérési pont még a függőleges tengelyre esik. A dekompresszió utáni maximális hőmérséklet nem éri el az alaphőmérsékletet. A görbe 49 éves nőbetegéről készült. Diagnózis: SLE. Obesitas. Hipertónia. Gyógyszerei: Medrol®, Betaloc®, Tritace® FMD: 3,5%, NMD: 13%.

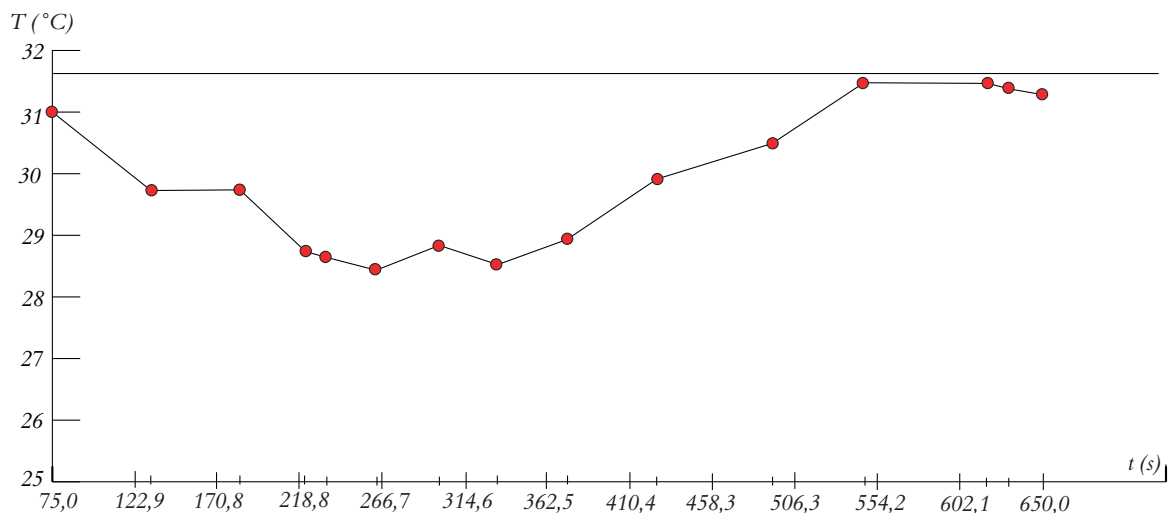
dzsettával 4,5 percre leszorítjuk a szisztolés tenziót meghaladó nyomással. A leszorítás alatt az ujjbegy hőmérséklete fokozatosan csökken. A leszorítás végén megmérjük a minimális hőmérsékletet (T_{\min}), majd megszüntetjük a kompressziót. A hőmérséklet ezután emelkedik és bizonyos idő után elér egy maximális értéket (T_{\max}). Három variáció lehetséges:

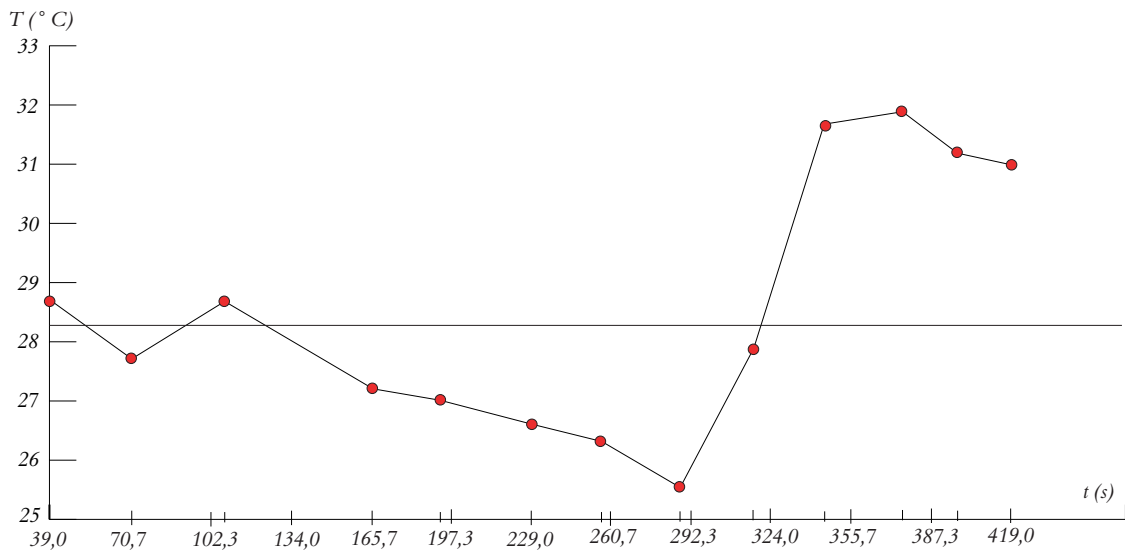
- ❖ a hőmérséklet nem éri el a kiinduló értéket (2. ábra),
- ❖ visszatér az alapértékre (3. ábra),
- ❖ meghaladja az alapvonalat (4. ábra).

A módszernek nem feltétele a fenti komputertechnika csupán kényelmesebbé teszi. A bőrhőmérő önmagában is használható, mert az egyes értékek a hőmérőről leolvashatók, de ilyenkor a vizsgálónak kell azokat feljegyezni. Az áramlásfüggő dilatációt (FMD) összehasonlítás céljából több esetben *Celermajer* (1) módszerével is vizsgáltuk. Az FMD saját vizsgálataink szerint egészségesekben $11,9 \pm 5,3\%$, az NMD $> 13\%$.

A statisztikai számításoknál az adatok átlag \pm átlagos standard hiba formátumban vannak feltüntetve. A csoportok összehasonlításánál a két mintás Student

3. ábra. T. Z. 43 éves. Diagnózis: AMI. Koronarográfia: LAD-szűkület 75%, RCA: 99%, FMD: 4,7%, NMD: 14%. A dekompresszió után az ujjbegy hőmérséklete csak az alaphőmérsékletet éri el.





4. ábra. D. J. 19 éves egészséges nő. FMD: 11,5%, NMD: 13,2%. Dekompresszió után az ujjbegy hőmérséklete jelentősen meghaladta az alaphőmérsékletet.

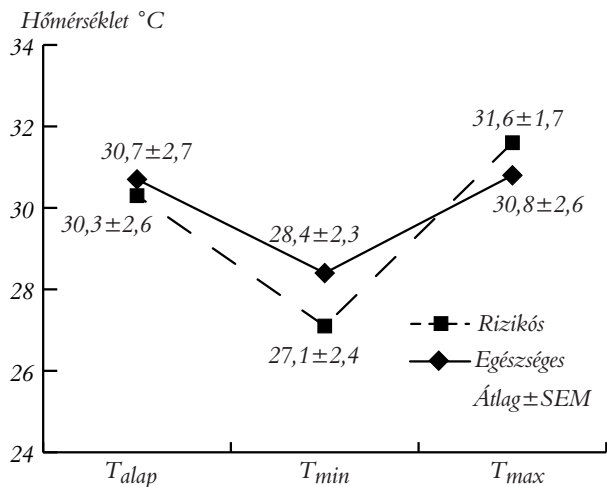
áramlás változását jelzi. A test belsejében a vér hőmérséklete nyugalomban és komfort környezetben 36,5–37,5 °C. A vér a periféria felé haladva fokozatosan lehűl és semleges környezetben az ujjbegy már csak 28–33 °C. Az erek kitágulásakor és az áramlás fokozódásakor csökken a hőgradiens és magasabb értéket kapunk a periférián. A bőr maximális vazodilatációja mellett a köpeny hőmérséklete megközelítheti a mag hőmérsékletét (13, 14, 15). Az általunk alkalmazott vizsgálat során a kompresszió felengedése utáni vazodilatációnak több oka lehet: a kompresszió által okozott iszkémia mellett a felengedést követő fokozott áramlás és shear-stressz is vazodilatációt eredményez normális endothelfunkciónál. A shear-stressz ott tud érvényesülni, ahol van simaizom az ér falában és az endothel ép. Ezek a feltételek adva vannak a konduktív artériákban és a mikrovaszkulatura metarterioláiban, sphinctereiben egészséges személyekben. A kapillárisok és venulák falában nincs simaizom. A kapillárisok azonban nem teljesen passzív szereplői az

áramlásnak, mert egyrészt a metarteriolák és a sphincterek tónusától valamint az arterio-venosus söntök állapotától, másrészt a kapilláris endothel alakváltozásától is függ a kapilláris áramlás. A kar leszorításakor nemcsak hypoxiával kell számolni, hanem azzal is, hogy a pangás miatt a széndioxid sem tud távozni, és hisztamin is keletkezik. Az oxigénhiány, a széndioxid és tejsav vazodilatációt okoz, a hisztamin csak a kapillárisokat tágítja. Vazokonstriktív hatású az intravaszkuláris nyomásemelkedés és endothel-diszfunkcióban a vasomotio hiánya. A kar pangatásakor az intravaszkuláris nyomás emelkedik és a miogén autoregulációs folyamat vazokonstriktiót provokál (16, 17). A vasomotio az erek falának ritmikus, nagyfrekvenciájú mozgása, amit főleg a terminális arteriolákban és kis venulákban figyeltek meg (18). Endothelfunkció károsodásakor a vasomotio megszűnik és az ér érzékenyebbé válik a noradrenalin hatására. Reaktív hyperaemiában az ujjbegy mikrovaszkuláris rendszernek áramlási viszonyai és így hőmérséklete is az ér-szűkítő és értágító hatások eredőjének függvénye. Bier, aki több mint 100 éve írta le a kar leszorítása után fellépő reaktív hyperaemiát, egészségeseken végezte megfigyeléseit, és fogalma sem volt az endothel szerepéről (15). Morizzo és mtsai. (19) enyhe és középsúlyos, kezeletlen hipertóniában, lézer Doppler-flowmetriával vizsgálták az acetilkolin és a nitroglicerin hatását a mikrocirkulációra. A kontrollokhoz viszonyítva az endothelfüggő és nem -endothelfüggő dilatáció egyaránt csökkent. Ez támogatja azt a hipotézist, hogy hipertóniában a mikrovaszkulatura funkciója és struktúrája is károsodik. A mi módszerünkben az endothel elsődleges és korai szerepe azért is valószínű, mert a kar leszorításával kiváltott metabolikus és mechanikus hatások mind a kontrollokban, mind a ma-

1. táblázat. Az egészségesek és a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek ujjbegy-hőmérsékletének változásai közötti különbségek (Átlag ± SEM)

Hőmérséklet változás (°C)	Egészségesek	Nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek	P
$\Delta (T_{\max} - T_0)$	1,3 ± 1,1	0,1 ± 1,1	<0,01
$\Delta (T_{\max} - T_{\min})$	3,2 ± 1,5	2,2 ± 0,9	<0,01
$T_{\max - \min} / t_{\max - \min}^*$	2,1 ± 1,0	0,9 ± 0,6	<0,001

*a görbe meredeksége



5. ábra. Az ujjbegy hőmérsékletének változása az alkar kompressziójának hatására egészséges kontrollokban (n: 50) és nagy kardiovaszkuláris rizikójú esetekben (n: 117).

t-próbát használtuk. Az egyes csoportokon belüli változásokat az egymintás Student t-próbával ítéltük meg. Az eltéréseket, amennyiben a p értékét külön nem tüntettük fel, $p < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Az 5. ábrán az 50 egészséges kontroll és a 117 nagy kardiovaszkuláris rizikójú beteg ujjbegy hőmérsékle-

tének összesített változása látható. Az ujjbegy alaphőmérséklete (T_0) gyakorlatilag megegyezett a két csoportban (T_0 : $30,3 \pm 2,6$ vs. $30,7 \pm 2,7$ °C). A kar 4,5 perces leszorítása jobban csökkentette az egészségesek ujjbegy hőmérsékletét, mint a betegekét (T_{min} : $27,1 \pm 2,4$ vs. $28,4 \pm 2,3$ °C; $p < 0,05$). A kompresszió megszűnése után az egészségesek ujjbegy hőmérséklete hamarabb és magasabb értéket ért el, mint a betegeké (T_{max} : $31,6 \pm 1,7$ vs. $30,8 \pm 2,6$ °C; $p < 0,05$). Az egészségesek és nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkezők ujjbegy hőmérsékletének változása közötti különbségek az 1. táblázaton láthatók.

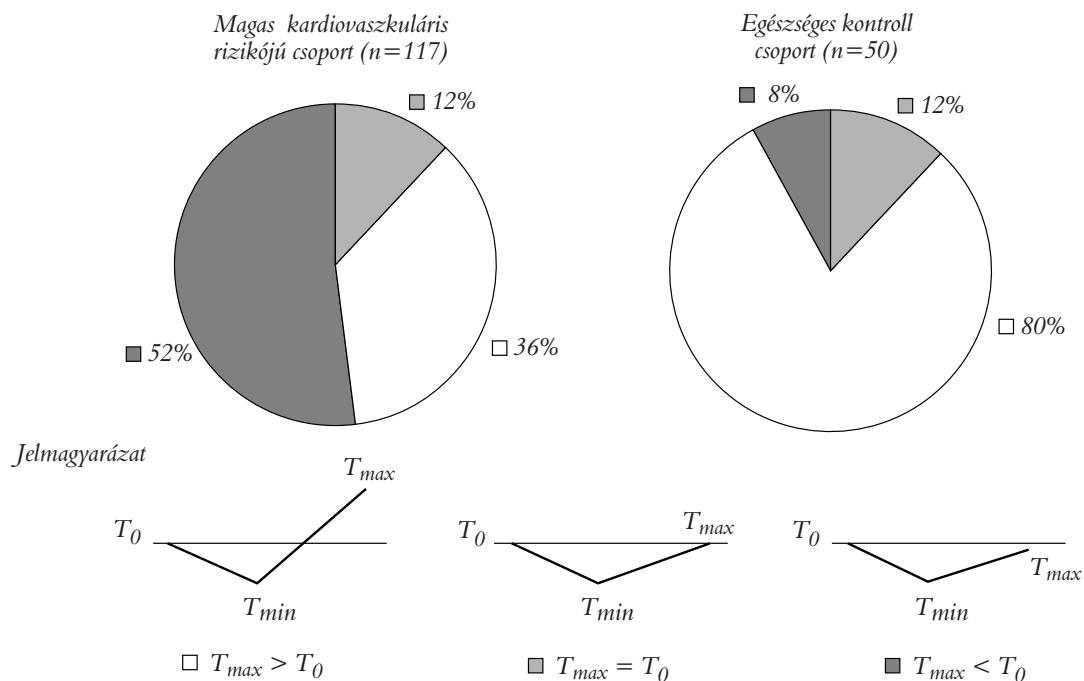
A rizikós betegek 52%-ában az ujjbegy hőmérséklete nem érte el a kiinduló értéket (T_0), az egészségesek között ez csak 8%-ban volt megfigyelhető.

Az ujjbegy maximális hőmérséklete (T_{max}) az egészségesek 80%-ában volt magasabb, mint a kiinduló érték (T_0), a betegek között csak 36%-ában (6. ábra).

Megbeszélés

A hőtranszport alapján történő áramlásméréssel korábban főleg állatkísérletekben foglalkoztak (15). Az anyagcserétől függő belső vagy maghőmérséklet nyugalomban, rövid idő alatt és változatlan külső körülmények között viszonylag állandó. Ugyanez vonatkozik a „köpeny” hőmérsékletére is, de ezt a vérkeringés is befolyásolja. A hőtermelést tükröző „mag” és a hőleadásban közvetlen szerepet játszó „köpeny” között a hővezetést a vérkeringés biztosítja. Mindezek alapján a köpeny hőmérsékletének változása a vér-

6. ábra. Az egészségesek és betegek megoszlása a hőmérséklet-válasz szerint



gas kardiovaszkuláris rizikójú betegekben jelen vannak, a vazodilatáció mégis az egészségesekben dominál, akiknek többségében az endothelfunkció ép. A két csoport között a vaszkulatura eltérő rugalmasságának szerepe is felmerül, mivel a betegek életkora majdnem kétszerese az egészségeseknek. Az FMD-vizsgálat kapcsán a nitroglicerín próbával (NMD) lehet bizonyítani az erek rigiditását. A termometriás módszernél külön vizsgálatot igényel ez a kérdés, bár betegeink közül 23 esetben elvégeztük az NMD-t is és azt minden betegnél 12%-nál nagyobbban találtuk. Vizsgálatainkban a shear-stressz után az egészséges kontrollok 80%-ában az ujjbegy hőmérséklete meghaladta az alaphőmérsékletet (T_0), míg a magas rizikójú betegekben csak 36%-ban.

Az ujjbegyben a véráramlás 0,2–20 ml/min/100 g szövet értékek között változhat, 15–38 °C közötti környezeti hőmérsékleten. Viszonylag állandó maghőmérséklet mellett a kéz hőmérséklete jelentősen változik. Emiatt nagyon fontos a vizsgálat alatt a beteg belső és külső körülményeinek változatlansága, mert ekkor az ujjbegy hőmérséklete az erek funkcióját tükrözi. Saját megfigyelésünk szerint, pl. téli külső hőmérsékletről érkezett beteg ujjának hőmérséklete

27,7 °C volt és csak 8 perc szobai tartózkodás után állandósult 33 °C-on. Ezért kell szigorúan betartani a vizsgálat előtt a 10 perc fekvőhelyzetet, komfort hőmérsékleten. A módszer pontosságát elősegíti, ha a kar leszorítása előtt néhány mérést elvégzünk és meggyőződünk, hogy ezek elfogadható szórással ($\pm 0,1-0,2$ °C) változatlanok.

Az általunk alkalmazott módszer alkalmasnak látszik arra, hogy a magas kardiovaszkuláris rizikójú csoport vaszkuláris funkcióját elkülönítse az egészséges kontrollcsoporttól. Jelen vizsgálatban az eltérő hőmérséklet válasz endothelfüggő és nem endothelfüggő tényezőinek elkülönítésével nem foglalkoztunk. A további összehasonlító vizsgálatok Celermajer módszerével folyamatban vannak. A lézer Doppler-áramlásmérés és módszerünk együttes vizsgálata minden bizonnyal bővíteni fogja ismereteinket a kis erekben és kapillárisokban zajló élettani és kórélettani folyamatokról.

Korábban az FMD (Flow Mediated Dilatation) mintájára a magyar nyelvben az ÁFD (Áramlás Függő Dilatáció) rövidítést ajánlottuk. E kifejezés mintájára módszerünk elnevezésére az „Áramlás Függő Termometria” (ÁFT) nevet javasoljuk, melynek angol változata „Flow Mediated Thermometry” (FMT) lehetne.

Irodalom

- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
- Nagy L, Bajkó S, Fábán E, et al. Magyar konszenzus az artéria brachialis áramlásfüggő „flow mediated” vazodilatációjának vizsgálatához. *Értekezések* 2003; 10 (2): 47–50.
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481–7.
- Vita IA, Yeung AC, Winniford M. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 846–51.
- Irace C. Comparison of endothelial function evaluated by strain gauge plethysmography and brachial artery ultrasound. *Atherosclerosis* 2001; 158 (1): 53–59.
- Holloway GA. Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J Invest Dermatol* 1977; 69: 306–309.
- Stulc T, Kasalova Z, Vrablik M, et al. Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolemia: effect of atorvastatin treatment. *Eur Heart J* 2002; 23: Abstr Suppl 224.
- Farkas K, Kolossváry E, Járni Z, Farsang Cs. Endothel dysfunkció kimutatása esszenciális hipertóniában laser Doppler-áramlásméréssel. *Hypertonia és Nephrologia* 2003; 7: 39–43.
- Nilsson ABM, Pettersson K. Non-invasive studies of the endothelial function using pulse wave analysis in the anaesthetised mouse. 3rd European Meeting on Pulse Wave Analysis, London: The Royal Society of Medicine, 2001.
- Illés M. Áttörés az artériás életkor (arterial stiffness) műszeres vizsgálatában. Magyar Kardiológusok Társasága Kongresszusa Balatonfüred 2004.
- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
- A hipertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. 6. módosított és kiegészített kiadás 2003. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004; 9 (4): 288–319.
- Bálint P. A hőforgalom és a hőszabályozás. In: Bálint P, editor. *Az élettan tankönyve*. Budapest: Medicina; 1968. p. 511–519.
- Judy WV. Energy metabolism, temperature regulation and exercise. In: Selkurt EE, editor. *Basic Physiology for the health sciences*. Boston: Little Brown and Company; 1982. p. 513–564.
- Donhoffer Sz. A hőszabályozás és láz. In: Donhoffer Sz, editor. *Kórélettan*. Budapest: Medicina; 1961. p. 654–680.
- Bayliss WM. On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol London* 1902; 28: 220–231.
- Davis MJ, Meininger GA. The myogenic response in microvascular networks. In: Rubányi GM, editor. *Mechanoreception by the vascular wall*. Futura Publishing NY; 1993. p. 37–60.
- Jackson WF. Role of endothelium-derived nitric oxide in vasomotion. In: Rubányi GM, editor. *Mechanoreception by the vascular wall*. Futura Publishing NY; 1993. p. 173–196.
- Morizzo C, Vittone F, Kozáková M, Palombo C. Endothelium-independent vasodilator capacity at microvascular skin level relates to blood pressure and left-ventricular mass in hypertensive patients. *European Heart Journal* 2003; 24 (Suppl) 472.