

**Fisiopatologia
e diagnostica cardiovascolare**

Fisiopatologia e diagnostica cardiovascolare

PETER LANZER, MD

Hospitals and Clinics Bitterfeld-Wolfen
Department of Internal Medicine
Bitterfeld, Germany
Concept 21 Consulting
Heart Center Coswig
Department of Cardiology and Angiology
Coswig/Anhalt, Germany



Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins
Health

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy, Ltd
Da: *Mastering Endovascular Techniques. A Guide to Excellence*
© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins - USA

ISBN 978-88-7556-484-1

Tutti i diritti riservati

Wolters Kluwer Health Italy Ltd
Via Lanino 5 – 20144 Milan – Italy
Tel. +39.02.423.4562
Fax +39.02.422.1200
www.wkhealth.it

Project Management: Rosa Parrella
Publishing Services: Marita Bassano, Torino

Il testo è protetto da copyright. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo elettronico o meccanico, compresa la fotocopiatura, di qualsiasi parte della presente pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'editore, a eccezione di brevi citazioni tratte dagli articoli di commento delle rassegne.

La stesura di questo volume è stata effettuata con la massima accuratezza ed è stata posta la massima attenzione nel descrivere informazioni e pratiche generalmente accettate. Tuttavia gli autori, i traduttori e l'editore non sono responsabili per errori od omissioni e per qualunque conseguenza derivata dall'applicazione delle informazioni ivi contenute e attuate senza autorizzazione espressa o implicita, con rispetto all'attualità, alla completezza o all'accuratezza dei contenuti della pubblicazione.

L'applicazione di queste informazioni in una situazione particolare rimane alla responsabilità professionale del medico.

Gli autori, i traduttori e l'editore hanno posto ogni sforzo per assicurare che la selezione di farmaci e dei dosaggi indicati in questo volume siano in accordo con le raccomandazioni e la pratica attuali al momento della pubblicazione. In ogni caso è responsabilità del medico verificare le informazioni sulla prescrizione di ciascun farmaco o sulla pianificazione delle procedure per l'uso nella pratica clinica.

La citazione di nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti. Le tabelle descrittive non hanno funzione esaustiva e non implicano suggerimenti all'utilizzo dei farmaci. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case produttrici.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2009 presso G. Canale & C. spa – Borgaro Torinese (TO)

PRESENTAZIONE

A partire dai primi tentativi di intervento endovascolare di Dotter e Grüntzig negli anni '60 e '70, generazioni di interventisti hanno appreso e si sono formati osservando le tecniche operatorie dei migliori esperti del settore e imitando le loro azioni. Alla fine, nell'esercizio della propria attività clinica, alcuni hanno superato le competenze dei loro predecessori. Questo processo, in larga misura empirico, di trasferimento delle competenze messo in atto da migliaia di medici è rimasto praticamente invariato negli anni.

Più recentemente, l'ampia disponibilità di stent e di dispositivi endovascolari di basso profilo ha creato l'impressione che l'esperienza specifica e le competenze tecniche degli interventisti fossero diventate meno fondamentali. Anche l'approccio basato sull'evidenza è sembrato in parte soppiantare l'approccio empirico e favorire interventi razionali. Per svariate ragioni, tuttavia, possono essere messi in discussione sia il tradizionale approccio empirico all'insegnamento e alla formazione per gli interventi endovascolari sia le recenti tendenze. Di fatto, pare che la complessità degli interventi e le aspettative riguardo le competenze cognitive e tecniche degli interventisti siano notevolmente aumentate negli anni.

In primo luogo, un passaggio di conoscenze basato essenzialmente sulla capacità dei singoli esperti di angioplastica di comunicare le proprie esperienze pare, nella migliore delle ipotesi, poco preciso e affidabile. La scomparsa di molti di questi esperti e il progressivo interrompersi del passaggio di comunicazioni relative alla loro esperienza hanno coinciso con una struttura spesso vaga e indeterminata dei concetti e delle strategie in campo endovascolare. Questo ha prodotto come risultato una netta riduzione delle conoscenze basilari per gli interventi e spalancato le porte all'uso eccessivo e indiscriminato degli stent.

Secondo, gli interventisti, grazie alla possibilità di impiego di dispositivi migliori, hanno potuto affrontare casi più complessi che prima erano considerati inadatti all'intervento. La

gamma dei trattamenti endovascolari considerati tecnicamente realizzabili ora si avvicina a quella della chirurgia vascolare coronarica e non coronarica in aperto. Il trattamento endovascolare della malattia vascolare complessa ha maggiori esigenze poiché sono necessarie una pianificazione strategica complessa ed elevate capacità tecniche, a meno che gli interventisti facciano ricorso abitualmente e indiscriminatamente all'uso di stent.

Terzo, gli interventi sono sempre più spesso condotti su pazienti anziani e vecchi che giungono all'osservazione in fase più avanzata di malattia vascolare e con numerose concomitanti morbidità che influiscono sull'esito. I trattamenti endovascolari in questa popolazione vulnerabile possono rapidamente oltrepassare la linea che contrassegna l'innegabilità del beneficio per il paziente, soprattutto se insorgono complicanze iatrogene potenzialmente evitabili.

Quarto, gli interventi sono sempre più frequentemente eseguiti in reparti di emergenza o in ambienti *ad hoc* immediatamente dopo le valutazioni diagnostiche. Richiedono un rapido e valido giudizio clinico, spesso non supportato da linee guida, e una perfetta esecuzione.

Quinto, l'enorme numero di interventi aumenta la rilevanza numerica di tutte le complicanze. La descrizione di risultati ottimistici, le esigenze di marketing e la presentazione da parte dei media contribuiscono ad aumentare sempre più le aspettative della popolazione verso successi irrealistici e tassi di complicanze pari a zero, esponendo gli interventisti al rischio di responsabilità personale in caso di insuccesso del trattamento. Inoltre, la documentazione completamente digitalizzata delle procedure chirurgiche non solo permette il trasferimento istantaneo dei dati per via elettronica, ma può anche fornire prove forensi ideali nei casi di contenzioso.

Infine, la competizione fra strategie terapeutiche e crescenti restrizioni economiche costringe a eseguire procedure di alto livello anche in ambienti standard.

La combinazione di capacità di intervento potenzialmente decrescenti da un lato e aumento delle richieste di intervento dall'altro potrebbe rappresentare una gravissima minaccia per la pratica degli interventi endovascolari in futuro. Se ne può dedurre la necessità di un'analisi più approfondita dei principi e delle strategie endovascolari per migliorare le pratiche interventistiche. Inoltre, diventerà probabilmente necessaria una formazione all'interventistica cardiovascolare a livello sistemico più ampio e volta a ogni parte dell'organismo per esplorare compiutamente e sfruttare i vantaggi dei trattamenti basati sull'uso di cateteri ad accesso unico e siti di riferimento multipli.

La qualità degli interventi endovascolari può essere migliorata grazie ai progressi in campo scientifico e tecnologico e al miglioramento nella qualità della pratica operatoria. I miglioramenti dovuti alla scienza e alla tecnologia sono in genere più lenti e gradualmente, mentre quelli che derivano da un migliore impiego della conoscenza applicata possono essere rapidi e irregolari. Pertanto, sebbene per migliorare il livello di abilità degli operatori, e di conseguenza della qualità delle procedure, occorrono sia miglioramenti in campo scientifico e tecnologico sia una migliore conoscenza applicata, quest'ultima opzione sembra offrire prospettive di successo più veloci.

Le probabilità di successo di un qualsiasi intervento vascolare dipendono da quattro fattori:

1. Le condizioni del paziente, intese sia come condizioni generali sia come quadro vascolare.
2. L'infrastruttura tecnica a disposizione dell'operatore, intesa come l'insieme delle strutture correlate all'intervento.

3. La capacità di giudizio dell'operatore, che comprende tutte le informazioni che l'operatore possiede sui primi due fattori e la sua capacità di giungere in modo rapido e affidabile a decisioni appropriate sulla strategia terapeutica da adottare. Tali decisioni dipendono dal ventaglio di possibili successivi passi terapeutici e dalla capacità dell'operatore di operare le scelte migliori mettendo sulla bilancia da un lato i benefici attesi e dall'altro i rischi prevedibili.
4. La destrezza manuale dell'operatore, intesa come il repertorio di abilità manuali (o la loro mancanza), che permette all'operatore di trasferire la strategia al trattamento con accuratezza e precisione.

Mentre i primi due possono essere considerati come fattori dati e al di là del controllo dell'interventista, sia la capacità di giudizio sia le abilità tecniche devono essere elaborate. La raccolta e il trasferimento delle conoscenze relative agli interventi terapeutici impongono lo sviluppo di una solida ontologia di interventi endovascolari, la definizione delle loro componenti, compresi gli aspetti rilevanti per la biologia, le funzioni e le tecniche di *imaging* vascolari, i dispositivi endovascolari e le interazioni meccaniche associate. Inoltre, devono essere analizzati, compresi ed estrapolati i fattori che hanno posto le basi e strutturato le capacità professionali dei maestri. Quindi, le conoscenze acquisite devono essere messe in atto in programmi di intervento che valorizzino sia la capacità di giudizio sia le capacità tecniche dell'esperto.

SOMMARIO

1	Concetti fondamentali di morfologia e patologia vascolare	1	4	Angiografia coronarica	60
	Frank Kolodgie, Michael Joner, Alope V. Finn, Elena Ladich, Robert J. Kutys, Herman K. Gold, Renu Virmani			Peter Lanzer	
2	Concetti fondamentali di fisiopatologia vascolare	25	5	Ultrasonografia intracoronarica	75
	Axel R. Pries, Ivo Buschmann, Helmut Hebazetti			Anuja Nair, M. Pauliina Margolis, Stephen C. Davies, D. Geoffrey Vince	
3	Risonanza magnetica	50		Indice analitico	91
	Dietrich Baumgart, Thomas Egelhof				

CAPITOLO 2

Concetti fondamentali di fisiopatologia vascolare

RILEVANZA EMODINAMICA DELLE STENOSI

RAPPORTI EMODINAMICI

Le lesioni aterosclerotiche nelle arterie di conduzione possono portare a una significativa riduzione della perfusione tissutale e, di conseguenza, della disponibilità di ossigeno. Tuttavia, perché si verifichi ischemia, la riduzione del diametro vasale deve essere piuttosto consistente.¹⁻³

Le conseguenze emodinamiche delle stenosi vascolari si possono prevedere usando le leggi di Hagen-Poiseuille (detta anche "legge di Poiseuille") e di Kirchhoff. Secondo Hagen e Poiseuille, il flusso (Q) attraverso un tubo con una determinata lunghezza è proporzionale alla quarta potenza del raggio (r) del tubo:

$$Q = r^4 / l \times \Delta P / \eta \times \pi / 8$$

dove l è la lunghezza del tubo, ΔP la differenza di pressione di spinta attraverso il tubo e η la viscosità del fluido. Equivalente a questa formula è un calcolo del valore della resistenza al flusso: $R = \Delta P / Q$:

$$R = l / r^4 \times \eta \times 8 / \pi$$

Quindi, una diminuzione del raggio o del diametro del 50% porterà a una riduzione del flusso di quasi il 94% (a 1/16) oppure a un aumento della resistenza al flusso del 1500%. Tuttavia, a differenza del tono vascolare, le stenosi di solito interessano solo segmenti più brevi dei vasi di conduttanza. Per sistemi seriali di vasi o di sezioni vascolari, la seconda legge di Kirchhoff indica che la somma delle resistenze di segmenti in serie (R_i) fornisce la resistenza totale della rispettiva via di flusso (R_Σ):

$$R_\Sigma = R_1 + R_2 + \dots + R_i$$

La differenza di pressione attraverso una determinata sezione di tale via di flusso (rispetto alla differenza di pressione globale) è correlata alla quota di resistenza al flusso nella rispettiva sezione:

$$\Delta P_i / \Delta P \sim R_i / R_\Sigma$$

I cambiamenti di resistenza al flusso e di perfusione causati da stenosi arteriose sono accompagnati da cambiamenti di pressione endoluminale (Fig. 2-1). Nei letti vascolari non affetti da patologie, la maggior parte della resistenza al flusso e, quindi, la maggiore differenza di pressione si riscontra nelle arterie più piccole e nelle arteriole (Fig. 2-2). Durante lo sviluppo di una grave stenosi, la resistenza a livello della sezione interessata e la differenza di pressione attraverso di essa (gradiente di pressione transtenotico) possono diventare significative. In un sistema vascolare normale e sano, la differenza di pressione tra le grandi arterie centrali e le arterie di organo è molto bassa, a prescindere dalla distanza percorsa per raggiungere lo specifico organo. Lo stesso vale per il drenaggio venoso con un gradiente di pressione inverso. Come segnalato per la prima volta da Poiseuille,^{4,5} la maggiore differenza di pressione e la principale resistenza al flusso sono nei vasi dei letti vascolari terminali.^{6,7} Qui sono presenti soprattutto nelle piccole arterie e nelle arteriole. Per quanto concerne il circolo coronarico, in Figura 2-2 viene illustrata la differenza di pressione basata su misurazioni *in vivo* in condizioni di riposo e dopo dilatazione farmacologica.^{8,9}

In situazioni di massimo carico o di massima dilatazione, la resistenza al flusso nel microcircolo diminuisce, accrescendo sostanzialmente l'importanza relativa della resistenza al flusso nei vasi di nutrizione e di drenaggio più grandi. Questa interazione tra resistenza crescente del vaso di conduzione e gravità crescente di una stenosi e contemporanea riduzione progressiva

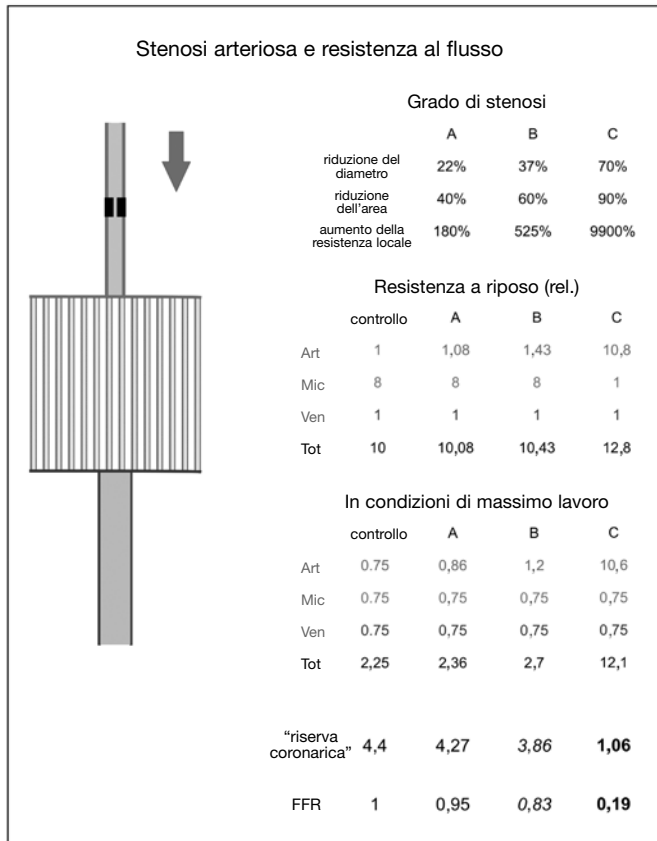


FIGURA 2-1. Distribuzione della resistenza al flusso sanguigno attraverso un letto vascolare semplificato (*a sinistra*) che può rappresentare, ad esempio, il letto vascolare coronarico. Un'arteria (*Art*) fornisce sangue al letto vascolare terminale e al microcircolo (*Mic*), da cui defluisce in una vena (*Ven*). Vengono presi in considerazione tre diversi stadi (*A, B, C*) di una singola stenosi arteriosa, che si estende per oltre il 10% della lunghezza dell'arteria (*tabella in alto a destra*). Le tabelle riportano la relativa resistenza al flusso nei diversi compartimenti vascolari nelle condizioni di controllo e nelle condizioni di massimo carico. A riposo, un aumento della resistenza arteriosa dovuta a stenosi può essere compensato da vasodilatazione nei vasi più piccoli. Pertanto, solo le stenosi gravi portano a un aumento di resistenza globale. In questi casi, non è possibile alcuna ulteriore dilatazione del letto vascolare periferico durante il carico e il flusso a massimo carico (oppure durante dilatazione farmacologica) non è significativamente più elevato di quello a riposo. Questo si riflette nella riserva coronarica (flusso a massimo carico/flusso a riposo oppure resistenza a riposo/resistenza a massimo carico) che è quasi pari a 1, e nei bassi valori di riserva frazionale di flusso (FFR, *fractional flow reserve*, il rapporto tra il flusso a massimo carico con stenosi e il flusso a massimo carico senza stenosi).

va delle resistenze periferiche è dimostrata da corrispondenti variazioni pressorie nel letto vascolare verso la periferia.

La presenza di una stenosi arteriosa ha effetti sulla pressione locale e sul profilo pressorio lungo tutto il letto vascolare ben prima che giungano all'osservazione significativi cambiamenti nella perfusione. A causa della dilatazione compensatoria nelle piccole arterie periferiche e nelle arteriole, la resistenza globale del letto vascolare sotteso può essere mantenuta a un livello quasi normale per un periodo di tempo prolungato. Tuttavia, questa compensazione è associata a un cambiamento nel relativo contributo alla resistenza e, quindi, della differenza di pressione locale passando dal microcircolo alla regione stenotica. Questo porta ad abbassare i livelli di pressione poststenotica, anche in condizioni di riposo.

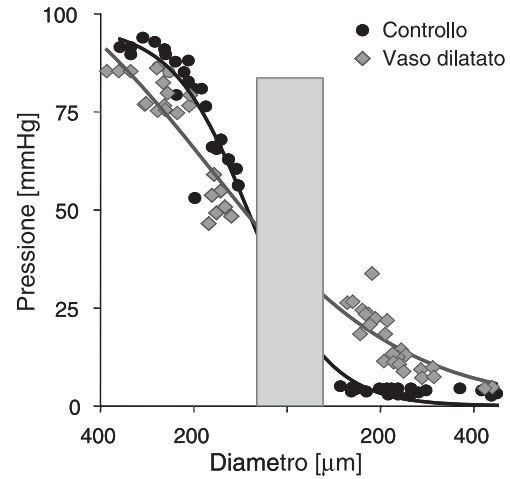


FIGURA 2-2. La pressione endoluminale diminuisce lungo l'albero vascolare maggiormente nelle arterie a bassa resistenza di diametro <200 µm e nelle arteriole. In questo esempio, la distribuzione della pressione è stata misurata nel circolo coronarico in condizioni basali di controllo e dopo massima vasodilatazione ottenuta con dipiridamolo. La vasodilatazione redistribuisce la relativa resistenza lontano dalle arterie a bassa resistenza e dalle arteriole, con conseguente aumento della pressione nelle arteriole precapillari, nei capillari e nelle venule. La *zona ombreggiata* rappresenta il segmento di vasi di minor calibro in cui è possibile determinare una piccola evidenza diretta, a causa delle difficoltà metodologiche che si incontrano nella valutazione di questo segmento del microcircolo coronarico. (Adattato da Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, et al. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol.* 1989;256:H383-H390.)

GRAVITÀ DELLE STENOSI

In accordo con i rapporti emodinamici precedentemente descritti, le misurazioni della pressione sono caratterizzate da una sensibilità più elevata di quella delle misurazioni della perfusione nel definire le stenosi, soprattutto quelle di gravità da bassa a media (Fig. 2-3). Di conseguenza, il gradiente di pressione attraverso una stenosi, misurato nella sala di cateterismo con una guida di pressione, può essere utilizzato per valutare la gravità emodinamica di una stenosi. Nella pratica clinica, questa relazione è utilizzata, ad esempio, per determinare la riserva frazionale di flusso (*fractional flow reserve*, FFR)^{10,11} Per definizione, la FFR rappresenta il rapporto tra il massimo flusso miocardico in un paziente con sospetta stenosi e il massimo flusso miocardico ipotetico in assenza di una stenosi. La FFR viene misurata calcolando il rapporto tra pressione coronarica distale e pressione aortica ottenute simultaneamente durante la fase di massima vasodilatazione. Questo metodo di calcolo presume che la sezione del vaso esaminato non mostri una significativa differenza di pressione se non è presente stenosi e che la pressione di deflusso venoso sia circa zero.

Se, ad esempio, la pressione attraverso un segmento stenotico diminuisce del 50% rispetto alla pressione aortica (ad es., se la pressione distale alla stenosi è pari a 50 mmHg in presenza di una pressione aortica di 100 mmHg), questo segmento contribuirebbe al 50% delle resistenze totali, R_{Σ} . Pertanto, senza la stenosi, le R_{Σ} sarebbero dimezzate e il flusso sarebbe raddoppiato e la corrispondente FFR diventerebbe la FFR di 0,5 (50 mmHg/100 mmHg). È stato dimostrato che per una funzionalità miocardica normale, un valore di FFR pari a 0,75 rappresenta un valido *cut-off* tra stenosi senza (FFR >0,75) e stenosi con ischemia miocardica (FFR <0,75).

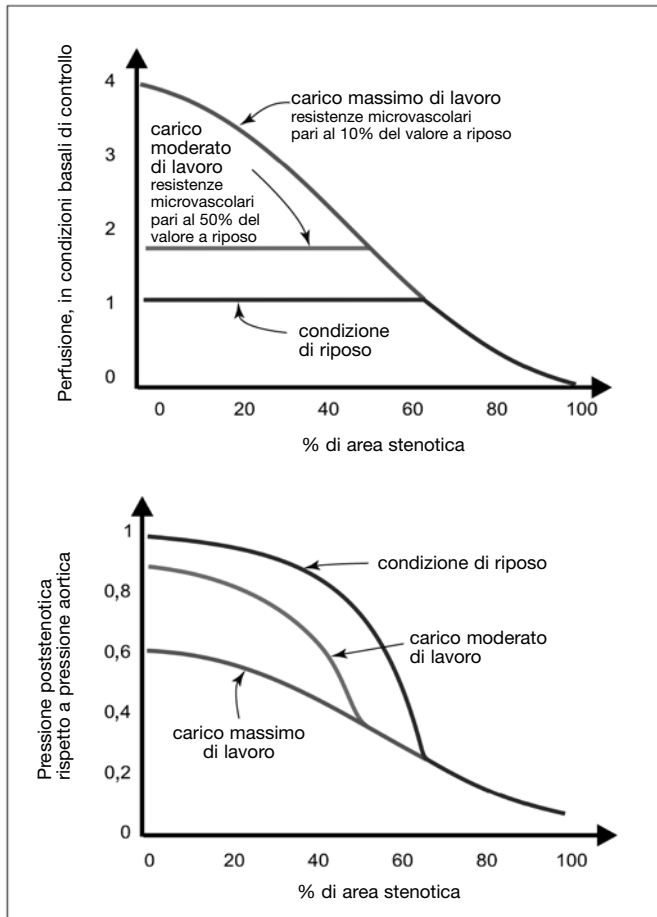


FIGURA 2-3. Perfusion e pressione poststenotica misurate in un ipotetico letto vascolare coronarico in condizioni di controllo a riposo (*linea inferiore*) e di carico moderato (*linea superiore*) e massimo (*linea obliqua*). A riposo, l'effetto di una stenosi sulla perfusione (*grafico superiore*) è contrastato da una vasodilatazione delle arterie a bassa resistenza e delle arteriole situate distalmente alla stenosi. Al di sopra di un certo livello di stenosi (in questo caso, la riduzione della sezione trasversale vasale di ~63%), la vasodilatazione è massima e il flusso a riposo è compromesso. Durante il carico, la diminuzione delle resistenze periferiche consente un aumento massimo della perfusione di circa 4 volte il valore a riposo in assenza di stenosi (riserva coronarica di flusso). In presenza di stenosi, la capacità di dilatazione è (in gradi diversi) già utilizzata in condizioni basali di controllo a scapito del possibile aumento di flusso ematico in condizioni di carico. Quindi, l'effetto della stenosi sulla perfusione può essere mascherato da una dilatazione compensatoria distale e può essere scoperto durante il carico. Al contrario, la presenza di una stenosi anche di grado inferiore viene messa in evidenza da un calo dei livelli pressori poststenotici (*grafico inferiore*). La differenza di pressione attraverso la stenosi, e quindi la pressione poststenotica, riflette l'aumento delle resistenze prossimali dovuto alla stenosi come pure la diminuzione delle resistenze distali dovuta alla dilatazione compensatoria.

A fini clinici, la determinazione della FFR può essere integrata con la misurazione della riserva coronarica di flusso (*coronary flow reserve*, CFR, o "riserva di flusso" in altri organi), che viene calcolata dividendo il flusso anterogrado a massimo carico o in condizioni di massima dilatazione per il flusso anterogrado in condizioni basali a riposo.

Mentre la FFR è specifica per gli effetti emodinamici di una stenosi, la CFR include gli effetti del flusso di resistenza in tutte le sezioni del letto vascolare, compreso il letto microvascolare. Pertanto, un intervento endovascolare di successo dovrebbe cau-

sare il ritorno della FFR a un valore vicino a 1 e la misurazione della FFR consente di valutare l'effetto di singole misure. D'altro canto, la FFR è insensibile ai problemi a valle della sezione di sistema vascolare esaminata. Una CFR anomala può essere causata, in tutto o in parte, da un aumento della resistenza al flusso nel compartimento microvascolare. Il contributo microvascolare potrebbe non essere influenzato dall'intervento e, anche con valori di FFR normalizzati, i sintomi possono rimanere.

A causa della relazione alla quarta potenza tra diametro e resistenza al flusso o differenza di pressione, errori nella misurazione del diametro effettuata usando immagini vascolari possono causare errori molto più grandi nella valutazione della rilevanza emodinamica di una stenosi. Pertanto, tali stime detengono un grado di incertezza molto più elevato rispetto alla misurazione diretta della FFR e della CFR. Il rischio di errori sostanziali è particolarmente elevato se per i calcoli si considerano proiezioni vasali in una sola direzione, partendo dal presupposto che l'area della sezione trasversale del vaso sia circolare. Ci si attendono risultati migliori dalle tecniche tomografiche, che consentono una ricostruzione 3D della sezione del vaso bersaglio. Questa ricostruzione spaziale del vaso bersaglio può quindi servire come modello per la stima della resistenza al flusso utilizzando un software di simulazione della dinamica dei fluidi.

La Figura 2-4 mostra schematicamente la dipendenza del danno funzionale, per quanto riguarda la riserva relativa di perfusione, dalla gravità delle stenosi arteriose.¹² Vengono riportati due parametri, la FFR¹¹ e la riserva relativa di perfusione, cioè la riserva di flusso in presenza di una stenosi divisa per quella in assenza della stenosi nello stesso vaso o in un altro letto vascolare, utilizzato come regione sana di controllo non affetta.¹² Sono state osservate significative riduzioni della riserva relativa di perfusione se risultava diminuito il diametro vasale di oltre il 40% circa oppure l'area della sezione luminale trasversale di oltre il 60% circa in questo modello.

COMPENSO MICROVASCOLARE

Come illustrato in Figura 2-1, la diminuzione dell'area della sezione luminale trasversale dovuta a una stenosi arteriosa deve essere del 90% circa perché possa provocare la quantità di aumento di resistenza al flusso necessaria per causare una riduzione della perfusione a riposo. La principale spiegazione di questa lunga latenza prima che una stenosi diventi emodinamicamente significativa a riposo è il relativamente basso contributo delle arterie di conduzione più grandi alla resistenza globale al flusso. A seconda del rispettivo organo, il 5-15% circa della resistenza globale al flusso può avere sede nei vasi arteriosi con diametri $\geq 500 \mu\text{m}$. Pertanto, solo un grave restringimento dei vasi di conduzione aumenterà in modo significativo la resistenza globale agli organi per infine ridurre il flusso.

Inoltre, la vasodilatazione compensatoria nel letto vascolare terminale, e in particolare nel microcircolo, può mascherare gli effetti emodinamici di una stenosi a riposo. Per il più alto grado di stenosi in Figura 2-1, la dilatazione nel compartimento microvascolare può quasi compensare anche una riduzione del 90% nell'area della sezione trasversale nell'arteria di approvvigionamento. Ovviamente, se la dilatazione delle piccole arterie e delle arteriole possa fornire tale compensazione dipende dal tono vasale a riposo nello specifico letto vascolare. Pertanto, l'impatto di una stenosi arteriosa di un determinato grado varierà a seconda dei diversi organi. Gli organi con un'e-

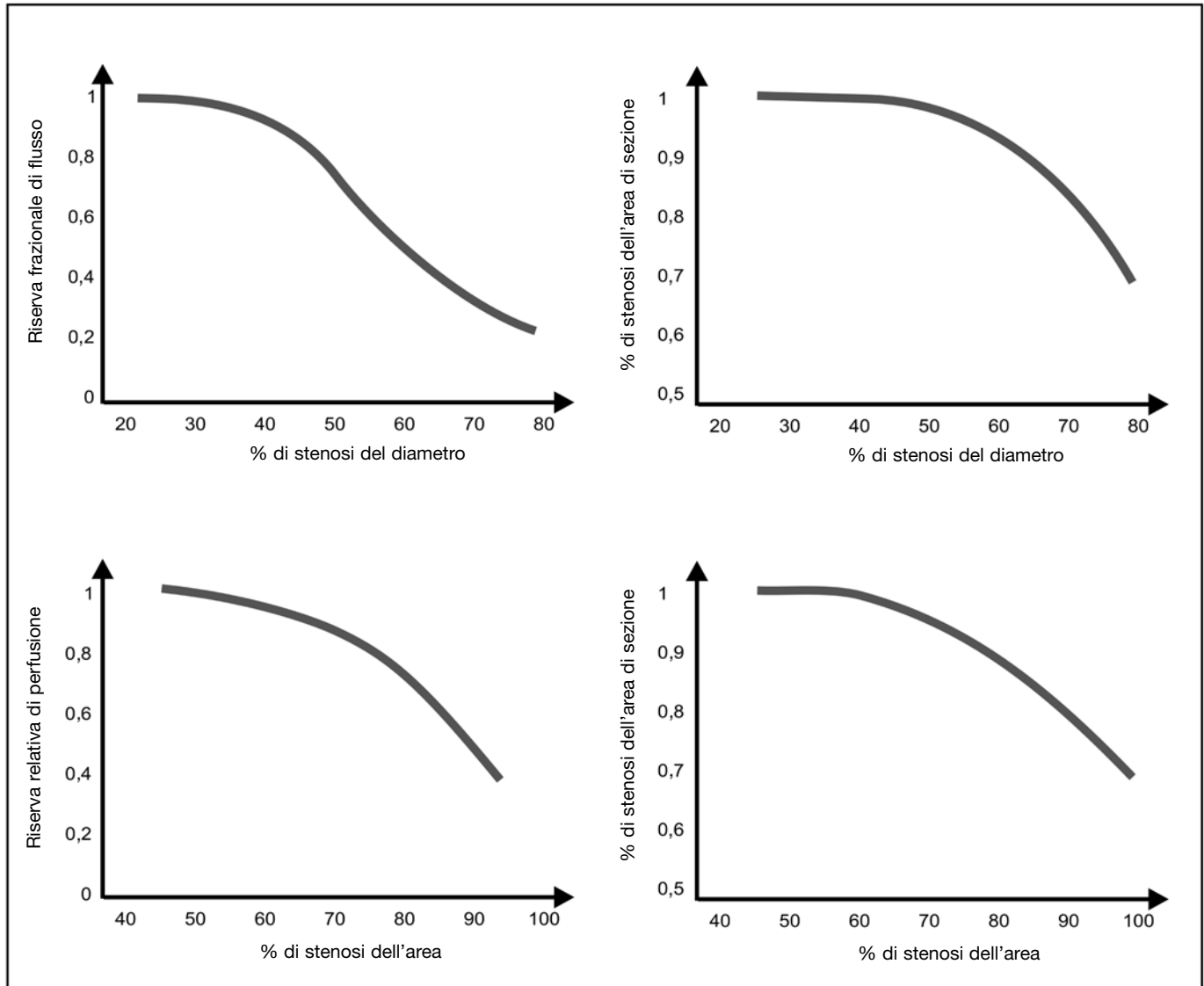


FIGURA 2-4. Riserva frazionale di flusso, cioè il rapporto tra il flusso a massimo carico con stenosi e il flusso a massimo carico senza stenosi, e riserva relativa di perfusione, che è il rapporto tra il flusso ematico a massimo carico o massima dilatazione nelle regioni colpite da una stenosi e il flusso ematico in una regione di controllo non affetta, come una funzione della gravità di una stenosi arteriosa in base ai risultati di studi angiografici (*grafico superiore a sinistra*; Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, et al. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:328-334), di ecografia endovascolare (*grafico inferiore a sinistra*; Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol.* 2001;87:136-141) e con la PET (*grafici a destra*; Goldstein RA, Kirkeeide RL, Demer LL, et al. Relation between geometric dimensions of coronary artery stenoses and myocardial perfusion reserve in man. *J Clin Invest.* 1987;79:1473-1478).

levata riserva di flusso, come il cuore e la muscolatura scheletrica, hanno un elevato tono vascolare a riposo. In questi organi, quindi, anche stenosi gravi possono non provocare la comparsa di sintomi a riposo perché il range di compensazione è ampio, grazie alla capacità dei vasi di resistenza di ridurre il tono, cioè di vasodilatare. Al contrario, la perfusione renale è pressoché massima a riposo, e ciò rivela un basso tono vascolare, e la possibilità di compensazione vascolare nel comparto della resistenza è molto limitata. Tipicamente, la riserva di flusso varia da 4 a 5 circa nel cuore, fino a 20 nella muscolatura scheletrica, ma è solo di circa 2 nel rene.

Durante l'attività fisica, i vasi regolatori del letto vascolare terminale e del microcircolo sono già dilatati in condizioni fisiologiche normali senza stenosi arteriosa. Quindi, se è pre-

sente una stenosi, è possibile solo una dilatazione compensatoria limitata e di conseguenza la perfusione massima nel corso dell'attività fisica (o in caso di dilatazione farmacologica) è ridotta. In presenza di una stenosi di altissimo grado, la dilatazione compensatoria periferica nel microcircolo può essere completa. Un effetto analogo si osserva con una riduzione della pressione sistemica. I meccanismi regolatori locali, ad esempio la risposta miogena (si veda più avanti la sezione "Microcircolo"), inducono una diminuzione compensatoria del tono vasale e della resistenza al flusso, al fine di mantenere adeguata la perfusione a riposo. Se una stenosi prevalente ha già provocato dilatazione periferica, la tolleranza nei confronti di un'ulteriore riduzione della pressione sistemica risulta ridotta.

CIRCOLI COLLATERALI (ARTERIOGENESI)

UN MECCANISMO DI DIFESA NATURALE CHE FORNISCE PROTEZIONE DALL'IPOPERFUSIONE PERIFERICA

Gli effetti della stenosi arteriosa dipendono, oltre che dalle differenze nella riserva di dilatazione dei vasi di resistenza nei differenti organi, anche dalla disponibilità di vie di flusso alternative ai tessuti riforniti. Nella maggior parte degli organi, solo le regioni periferiche di un'area alimentata da un'arteria stenotata possono essere rifornite da arterie dei territori circostanti (Fig. 2-5). Tuttavia, è stato dimostrato che possono svilupparsi piccole connessioni arteriolari in vasi più grandi, in grado di apportare un consistente flusso ematico. È stato inoltre ipotizzato che il gradiente di pressione transtenotico e le differenze di pressione tra le arterie nelle regioni poststenotiche e i vasi circostanti non affetti siano il principale meccanismo di avvio della crescita di tali vasi collaterali.

La stenosi o l'occlusione di un vaso arterioso, come descritto nelle sezioni precedenti, sono state una questione fondamentale nella medicina vascolare del secolo scorso e continuano a essere un problema attuale. La cardiopatia coronarica e altre malattie vascolari, come le arteriopatie cerebrovascolari e periferiche, potrebbero diventare ancora più importanti perché in futuro si avranno cambiamenti demografici e stili di vita sempre meno salutari. Dal punto di vista evolutivo, il forte aumento dell'aterosclerosi, dovuta a uno squilibrio tra apporto calorico e consumo, o più semplicemente a un'eccessiva alimentazione, e aggravata da fattori di rischio come la mancanza di esercizio fisico, il fumo o il diabete, si è verificato piuttosto recentemente. Da questo si deduce che la pressione evolutiva è stata troppo breve per fornire meccanismi di compenso che fossero in grado di far fronte a questa malattia e ai suoi devastanti costi umani.

Un importante meccanismo protettivo endogeno contro gli effetti a valle della stenosi arteriosa è il reclutamento di arterie collaterali e la loro trasformazione da arterie di resistenza in arterie di conduttanza (arteriogenesi).^{13,14} Tuttavia, il periodo di tempo richiesto per ampliare i vasi collaterali preesistenti potrebbe in molti casi essere troppo lento per consentire il compenso emodinamico di stenosi a rapida evoluzione, con conseguenti deficit di perfusione, danno ischemico di organi vitali e, in casi estremi, infarti tissutali periferici. Tuttavia, l'arteriogenesi è un importante meccanismo endogeno di difesa naturale che serve a compensare la riduzione dell'afflusso arterioso e questo argomento viene brevemente discusso in questa sezione. Numerosi studi sperimentali negli ultimi anni hanno contribuito a migliorare la comprensione dei principi fisiologici e molecolari di base dell'arteriogenesi.

In questo contesto, è importante distinguere tra arteriogenesi e angiogenesi. L'arteriogenesi, il meccanismo responsabile della formazione dei vasi collaterali, consiste nell'ampliamento e nel rimodellamento di piccole arteriole collaterali preesistenti tra i territori di perfusione di arterie terminali funzionali in arterie di conduzione. I principali stimoli per questo rimodellamento sono forze meccaniche come la forza di taglio e lo stiramento meccanico. L'angiogenesi è invece la formazione *de novo* di capillari per germinazione o intussuscezione. I principali stimoli per l'angiogenesi sono l'ipossia, come avviene nella crescita tumorale, o l'infiammazione nella guarigione delle ferite.

L'esistenza di arterie collaterali è stata oggetto di discussioni controverse per molti anni. Numerosi ricercatori hanno descritto le arterie miocardiche come arterie terminali funzionali,

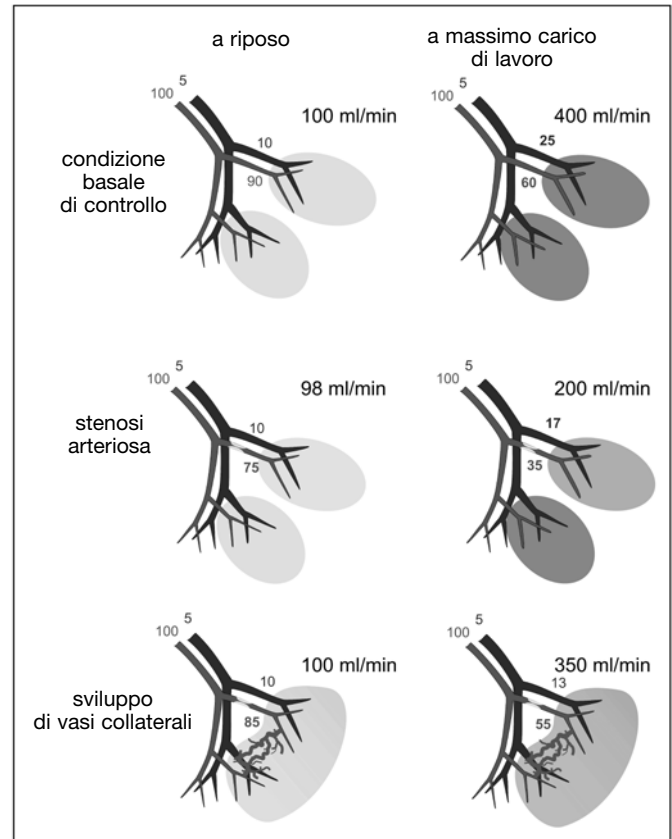


FIGURA 2-5. Rappresentazione schematica della distribuzione di pressione e di flusso in un letto vascolare coronarico a riposo e durante il massimo carico. Sono stati indicati i valori tipici in condizioni normali, in presenza di stenosi arteriosa e dopo sviluppo di circoli collaterali.

mentre altri hanno fornito dati convincenti circa la presenza di vasi arteriolari che stabiliscono interconnessioni tra territori vascolari adiacenti sotto forma di reti o arcate vasali.^{13,15,16}

Nel 1956, Baroldi et al.¹⁷ hanno dimostrato in cuori umani normali la presenza dalla nascita di arterie collaterali spiraliformi, con un diametro luminale da 20 a 350 μm e lunghezze variabili da 1 a 5 cm. Nei cuori di pazienti affetti da arteriopatia coronarica, l'autopsia aveva rivelato che il numero di collaterali coronariche era aumentato, in particolare nei casi con una lunga storia di ostruzioni coronariche a lenta evoluzione, mentre erano stati trovati appena alcuni vasi collaterali nei cuori studiati dopo infarto miocardico acuto. Baroldi et al. suggerirono che il circolo coronarico collaterale funzionale fosse il risultato di un rimodellamento dei vasi presenti nel cuore normale. Infatti, nel 1964, Fulton¹³ riuscì a dimostrare con un esame *post mortem* che il numero di grandi collaterali coronariche aumentava con la durata della storia anamnestica di angina. Quando la somma delle misure dei diametri luminali è stata tradotta in capacità di questi vasi di trasportare sangue, si è potuto dimostrare che l'importanza funzionale di pochi grandi canali vascolari era molto maggiore di quella di un grande numero di piccoli canali collaterali. Queste osservazioni sono state usate come un importante punto di partenza da Schaper per studi sperimentali su cani e conigli,^{14,18,19} preannunciando una nuova era della "arteriogenesi", il rimodellamento positivo di vie e canali collaterali preesistenti. In seguito ai convincenti dati forniti dalla ricerca, il concetto di arteriogenesi è stato universalmente accettato.

In condizioni normali, le arterie collaterali funzionano come un efficace mezzo di distribuzione del flusso ematico, fungendo da condensatori che fanno spostare il sangue nei muscoli che si contraggono in modo non sincrono. La stenosi di un'arteria di conduzione induce una caduta di pressione nel letto vascolare poststenotico a valle dovuta alla differenza pressoria attraverso la stenosi e alla vasodilatazione compensatoria delle arteriole di resistenza poststenotiche, come indicato in Figura 2-5. La pressione negli adiacenti letti vascolari perfusi da arterie non stenotiche rimane invariata e, quindi, si sviluppa un gradiente pressorio lungo i piccoli vasi collaterali preesistenti che collegano i territori vascolari non colpiti e quelli poststenotici. Questo gradiente di pressione aumenta il flusso attraverso i vasi collaterali e, di conseguenza, le forze di taglio e lo stiramento meccanico, ossia gli stimoli iniziali dell'arteriogenesi.

Nel complesso, durante le prime fasi dell'arteriogenesi sono importanti i seguenti passaggi chiave patogenetici:

1. La differenza di pressione attraverso una stenosi arteriosa e il reclutamento di vie collaterali con un conseguente aumento delle forze di taglio in tutte queste collaterali
2. La *up-regulation* delle molecole di adesione cellulare sull'endotelio delle arterie collaterali (in particolare la molecola di adesione intercellulare 1, ICAM-1)
3. L'invasione delle cellule mononucleate circolanti nel tessuto perivascolare delle arterie collaterali
4. La proliferazione delle cellule muscolari lisce (*smooth muscle cells*, SMC) e delle cellule dell'avventizia nella parete vasale, che provoca un rimodellamento positivo verso l'esterno dei collaterali preesistenti (arteriogenesi)

RUOLO DELLE FORZE MECCANICHE

Le forze meccaniche che agiscono sull'endotelio all'interno delle arterie collaterali reclutate di recente (si veda sezione precedente) innescano un processo a cascata con conseguente attivazione endoteliale e crescita vascolare. In seguito all'aumento dei livelli delle forze di taglio, le cellule endoteliali (*endothelial cell*, EC) aprono i loro canali del cloro, e questo si traduce in un rigonfiamento e un aumento di volume secondari a un afflusso di acqua libera.²⁰ I contatti intercellulari all'interno dell'endotelio coeso delle strutture arteriolari sono parzialmente danneggiati. A questo punto, le cellule infiammatorie aderiscono all'endotelio e trasmigrano nelle pareti dei vasi collaterali.²¹ Attualmente si ritiene che l'endotelio sia un'importante fonte di produzione delle citochine necessarie per richiamare ulteriori cellule mononucleate nella zona di crescita e proliferazione vascolare attraverso la formazione di fattori stimolanti colonie, fattori di crescita endoteliale vascolare e fattori di crescita trasformanti. In questo contesto, Hoefer et al.^{22,23} dimostrerebbero che i monociti, in effetti, svolgono un ruolo fondamentale durante l'arteriogenesi. Nel loro studio, sono stati somministrati a conigli New Zealand White soluzione salina con tampone fosfato (PBS), proteina-1 chemoattrattante i monociti (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1), interleuchina-8 (IL-8), proteina-2 attivante i neutrofili (*neutrophil-activating protein-2*, NAP-2) oppure linfotattina (Ltn) utilizzando minipompe osmotiche dopo legatura unilaterale dell'arteria femorale. L'arteriogenesi è stata valutata mediante angiografia e le misurazioni della conduttanza dei collaterali utilizzando microsferi fluorescenti. È stata utilizzata l'immunoistologia quantitativa per quantificare i sottotipi di leucociti trasmigrati dopo l'infusione dei fattori. I dati

raccolti hanno fornito chiare prove del fatto che l'infusione di MCP-1 attraeva monociti e granulociti, mentre IL-8 attraeva tutti e tre i tipi di cellule, anche se il grado di attrazione per i monociti risultava significativamente più basso di quello esercitato da MCP-1. NAP-2 e Ltn risultavano attrarre selettivamente granulociti e linfociti, rispettivamente. È importante notare che, tra le citochine testate, solo MCP-1 stimolava l'arteriogenesi, in base alla valutazione delle misurazioni della conduttanza dei vasi collaterali, mentre IL-8, PAN-2 e Ltn non hanno avuto alcun effetto significativo sulla crescita arteriogenica.

In una seconda serie di esperimenti, il trattamento *in vivo* con anticorpi monoclonali contro ICAM-1 aveva completamente abolito l'effetto di stimolazione di MCP-1 sulla crescita arteriosa dei collaterali, suggerendo che il meccanismo dell'arteriogenesi indotta da MCP-1 era proseguito tramite l'attrazione dei monociti verso i siti endoteliali, piuttosto che per l'azione della molecola MCP-1 stessa. Inoltre, i topi con interazioni difettose della selectina (FT4/7-/-) non hanno mostrato alcuna differenza significativa nell'arteriogenesi, mentre i topi con *knockout* doppio ICAM-1 e Mac-1 hanno mostrato un'arteriogenesi significativamente inferiore rispetto ai controlli appaiati. Questi risultati sembrano indicare che l'adesione dei monociti, mediata da ICAM-1/Mac-1, all'endotelio delle arterie collaterali preformate rappresenta un passo essenziale per l'arteriogenesi che progredisce tramite meccanismi indipendenti dall'interazione della selectina. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per cercare di conoscere in modo esauriente la biologia molecolare e cellulare della crescita dei vasi collaterali.

RIMODELLAMENTO DELLE ARTERIOLE DI RESISTENZA IN VASI DI CONDUTTANZA

L'afflusso di monociti circolanti nelle pareti dei vasi collaterali preesistenti dà inizio a una cascata di eventi molecolari che provocano un marcato aumento dell'attività proliferativa e della crescita. Le arteriole collaterali preesistenti hanno un diametro di ~ 50 µm. Esse presentano da uno a due strati di SMC e sono morfologicamente indistinguibili dalle arteriole normali. Gli stadi dell'arteriogenesi sono: (a) assottigliamento arteriolare e (b) trasformazione di SMC dal fenotipo contrattile a quello proliferativo e di sintesi, seguito da (c) proliferazione di EC e SMC, migrazione di SMC e formazione di una neointima. In una fase precoce di questo processo, nelle EC si verifica una *up-regulation* della produzione di ICAM-1 e di molecola di adesione cellulare vascolare (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM-1) e questo si accompagna a un accumulo di macrofagi provenienti dal sangue circolante. Inoltre, sono state osservate anche attivazione di gelatinasi A associata ad aumentata espressione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e a induzione di gelatinasi B, metalloproteinasi-1 della matrice (*matrix metalloproteinase-1*, MMP-1), elastina della matrice extracellulare (*extracellular matrix*, ECM), collagene e proteoglicani così come soppressione dei livelli degli inibitori tissutali delle metalloproteinasi (*tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP).²⁴

In breve, queste molteplici attività cellulari e molecolari durante la fase di rimodellamento della crescita delle arterie collaterali sono necessarie per indurre un rilassamento della "vecchia" struttura del vaso, inclusa la lamina elastica, e per creare spazio per la crescita dei vasi. Il risultato dell'aumento delle attività mitotiche e secretorie associate all'arteriogenesi è il rimodellamento esterno di un'arteriola in un'arteria, che deter-

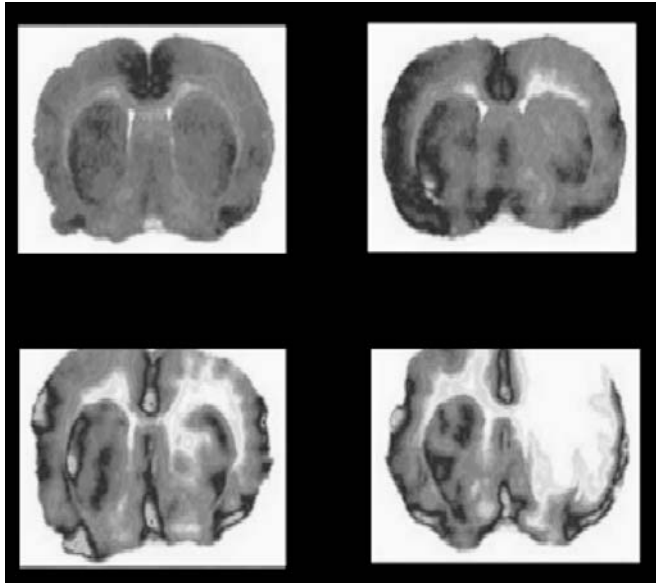


FIGURA 2-6. Protezione del tessuto cerebrale mediante stimolazione terapeutica dell'angiogenesi con il fattore stimolante la formazione di colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF). Viene mostrata la situazione di controllo (*immagini superiori*) e dopo induzione di ictus ipossico (*immagini inferiori*) con (*a sinistra*) e senza (*a destra*) la somministrazione di GM-CSF. Le dimensioni dell'infarto risultano notevolmente ridotte con il trattamento GM-CSF.

mina un aumento fino a 12 volte del diametro originale dell'arteriola. Di conseguenza, questi vasi sono designati a convogliare il flusso di sangue collaterale al di là della stenosi o dell'occlusione bypassandole e fornendo l'ossigeno e il nutrimento necessari al tessuto periferico in pericolo.

ARTERIOGENESI TERAPEUTICA

In studi sul circolo periferico in un modello animale, il nostro gruppo ha dimostrato che alcune citochine accelerano la velocità dell'arteriogenesi. Il disegno di questi studi si è basato sulle osservazioni di Schaper che ha riscontrato un aumento dei livelli di monociti sulla superficie endoteliale della collaterale coronarica in un cane.¹⁹ Nel nostro modello, la legatura dell'arteria femorale in conigli New Zealand White in condizioni normali porta allo sviluppo di un'arteriogenesi adattativa naturale. A una settimana dalla legatura, in effetti sono rilevabili vasi collaterali, anche se in questo modello il grado di maturazione appare piuttosto basso. L'infusione di fattori proarteriogenici nel circolo collaterale (via intrarteriosa), tuttavia, induce uno straordinario aumento di diametro delle collaterali e, di conseguenza, di perfusione periferica. È stato osservato che il fattore stimolante la formazione di colonie di granulociti-macrofagi (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* GM-CSF) e MCP-1, in particolare, sono fattori che potenziano fortemente l'arteriogenesi,^{14,25-28} anche in un modello cerebrale ischemico (Fig. 2-6). Questa osservazione ha generato numerose strategie sperimentali per potenziare terapeutamente lo sviluppo dei circoli collaterali utilizzando composti proarteriogenici. Sono state identificate svariate molecole fisiologiche che sembrano promuovere l'angio- e l'arteriogenesi. La maggior parte di esse agisce stimolando la migrazione e la proliferazione di EC o di SMC, come ad esempio la famiglia dei fattori di

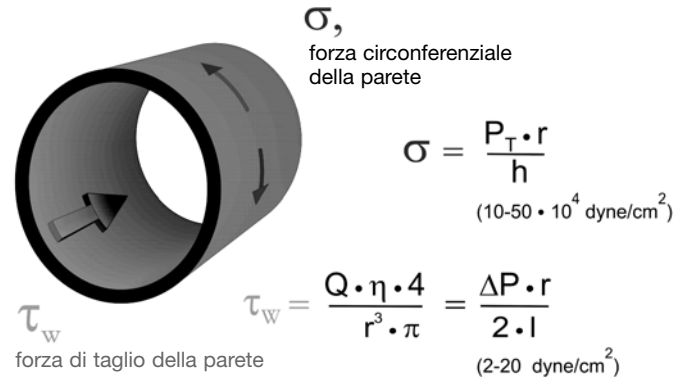


FIGURA 2-7. Forze meccaniche che agiscono sui vasi (P_T , pressione transmurale, r , raggio del vaso; h , spessore della parete vasale; Q , velocità di flusso del volume; η , viscosità apparente; ΔP , differenza di pressione di spinta lungo un segmento vasale; l , lunghezza del segmento vasale). Sono indicati i tipici range di forza di taglio e di spinta circonferenziale della parete vasale (stress hub) nel microcircolo.

crescita dei fibroblasti (*fibroblast growth factor*, FGF) e dei fattori di crescita dell'endotelio vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Entrambi causano vasodilatazione tramite la stimolazione del rilascio di ossido di azoto (NO). L'effetto dilatatorio di questi fattori di crescita rende quindi importante, sia negli studi su animali che in quelli clinici, distinguere tra un miglioramento della perfusione causato soltanto da vasodilatazione e uno conseguente a vera crescita di collaterali.

Nel frattempo, sono stati testati sperimentalmente e clinicamente numerosi composti per favorire la crescita delle arterie collaterali; tuttavia, siamo ancora in attesa del verdetto finale sulla loro rilevanza clinica al momento attuale.

PROPRIETÀ MATERIALI DELLE PARETI VASCOLARI

In pratica, i vasi sono sottoposti a sollecitazioni meccaniche che originano dal flusso sanguigno e dalla pressione arteriosa (Fig. 2-7) così come dalla deformazione meccanica delle pareti vasali dovuta alla curvatura, alla torsione e alla compressione dall'esterno. La composizione della parete vasale e le sue proprietà meccaniche sono adattate a sopportare queste forze, che hanno anche una forte influenza sulle proprietà funzionali dei vasi.

COMPOSIZIONE DELLA PARETE VASALE

I vasi più piccoli, i capillari, sono composti da uno strato di EC, che in alcuni tessuti con uno scambio particolarmente attivo di molecole può presentare fenestrate o aperture. Il singolo strato di EC è fissato a una membrana basale contenente soprattutto collagene IV e alcuni periciti (si veda sezione successiva). Anche nelle piccole arteriole e venule, la parete presenta la tipica struttura vascolare con tre strati tissutali, cioè tonaca intima, media e adventizia. Nelle arteriole e nelle venule, l'intima è rappresentata da un unico strato di EC e da una più o meno continua membrana basale. Nelle arteriole la tonaca media contiene da uno a cinque strati di SMC e un'avventizia scarsamente sviluppata; le venule hanno una media molto sottile con un minor numero di strati di SMC, ma un'avventizia più spessa contenente tessuto connettivo più ricco di collagene. Nei vasi più grandi, gli strati dell'intima e della media sono più spessi e più com-

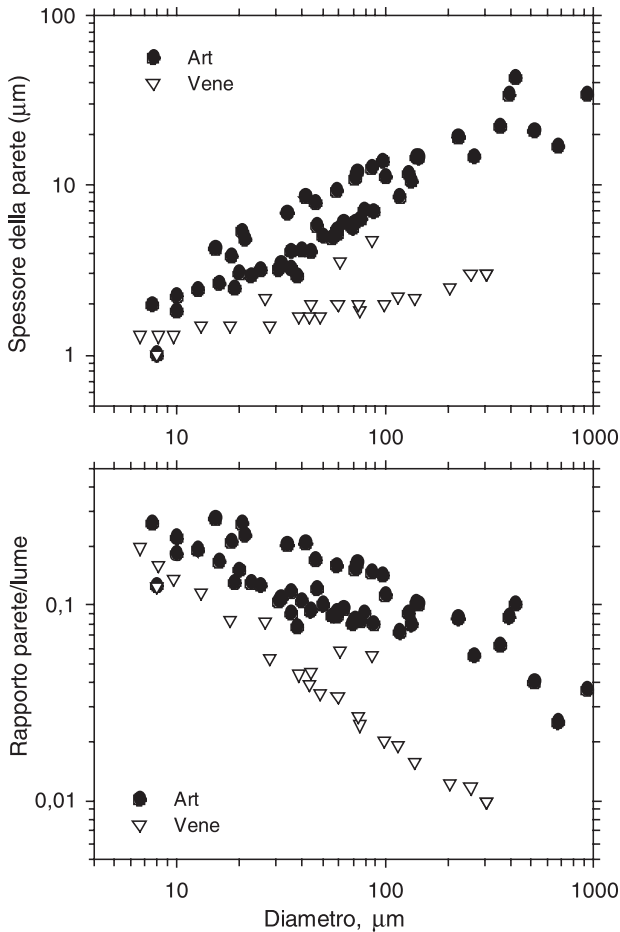


FIGURA 2-8. Relazione tra spessore della parete (D , in alto) e rapporto parete/lume (h/D , in basso) e diametro vasale nei vasi rilassati in piccoli animali da laboratorio. È presente un aumento relativamente modesto dello spessore della parete con l'aumentare delle dimensioni del vaso, che determina una sostanziale diminuzione del rapporto tra spessore della parete e raggio. Inoltre, entrambe le quantità sono notevolmente inferiori nei vasi venosi rispetto a quelli arteriosi. (Dati in accordo con Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Structural adaptation of vascular networks: role of pressure response. *Hypertension*. 2001; 38:1476-1479, e Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Remodeling of blood vessels responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli. *Hypertension*. 2005;46:726-731.)

plexi. Nelle arterie, l'intima presenta uno strato di tessuto connettivo ed è separata dalla tonaca media tramite la membrana elastica interna fenestrata. Membrane elastiche si trovano anche all'interno della media che, oltre a SMC, contiene fibroblasti e qualche fibra collagene. Nelle vene d'altro canto si osserva una minore quantità di SMC ma più elementi strutturali passivi, soprattutto collagene e qualche fibra elastica.

In una data posizione all'interno dell'albero vascolare, le vene presentano un diametro che è circa 1,5-3 volte più grande di quello delle arteriole corrispondenti, una parete di spessore minore con quantità relativamente inferiori di SMC e di elastina, ma un più alto contenuto di collagene. Il rapporto parete/lume è quindi molto più basso nel versante venulare (Fig. 2-8). Sia per le arterie che per le vene il rapporto parete/lume diminuisce passando dai piccoli ai grandi vasi. Sono stati indicati i valori tipici nell'uomo delle normali arterie coronarie²⁹ e carotidi,^{30,31} che variano da circa 0,16 a 0,2. A cau-

sa della diversa composizione e del differente spessore della parete, i vasi venosi collasseranno più facilmente rispetto ai loro equivalenti del versante arterioso del circolo vascolare se il gradiente di pressione trasmurale diventa negativo.

FORZE E SOLLECITAZIONI

La nostra conoscenza delle proprietà meccaniche dei vasi arteriosi supera di gran lunga quella che abbiamo dei vasi venosi; tuttavia, alcuni concetti generali si possono applicare a entrambe le classi di vasi. *In situ*, le arterie sono sottoposte a una significativa tensione longitudinale. Separate dai tessuti e a pressione zero, le arterie si accorciano fino al 40% negli animali da esperimento giovani e fino a ~10% in quelli vecchi.^{32,33} La loro lunghezza quando non sono sottoposte a tensione dipende dalla pressione trasmurale (P). Se un'arteria è soggetta a una pressione trasmurale crescente, si osserva un parallelo aumento di lunghezza e di diametro. Tuttavia, l'aumento percentuale della lunghezza è notevolmente inferiore a quello del diametro. In studi sperimentali su arterie di ratto sottoposte a un aumento di pressione da 50 a 150 mmHg, si è osservato che le percentuali di aumento sono circa dell'80% per il diametro e del 30% per la lunghezza.³²

Il più importante fattore meccanico che agisce sulla parete vasale è la tensione circonferenziale (T , Newton per metro) calcolata in base alla Legge di Laplace per i tubi cilindrici

$$T = P_T r$$

dove r è il raggio del vaso e P_T è la pressione di distensione. Per un dato elemento strutturale nella parete vasale, la tensione per unità di spessore (h) della parete vasale, la spinta circonferenziale della parete o *hub stress* (σ ; $\text{N}/\text{m}^2 = \text{Pa}$, dyne/cm^2) rappresenta il parametro funzionale più importante:

$$\sigma = P_T r/h$$

(Fig. 2-1). La tensione della parete *in situ* aumenta marcatamente con il diametro del vaso, raggiungendo valori fino a 100 kPa (o 10^6 dyne/cm²). Per quanto riguarda le arterie carotidi e radiali umane sono stati rilevati valori nel range da 50 a 75 kPa (o 50×10^4 dyne/cm²).³¹

PROPRIETÀ MECCANICHE

Le proprietà meccaniche della parete vasale^{34,35} determinano l'aumento relativo della lunghezza della circonferenza (e quindi il diametro) o la tensione ϵ di un vaso per un dato aumento della spinta circonferenziale della parete. Questo comportamento può essere descritto dalla formula incrementale elastica di Young (E , pascal)

$$E_{inc} = \sigma/\epsilon$$

Con l'aumentare di E , il vaso diventa più rigido. Vengono utilizzati numerosi parametri per descrivere tali cambiamenti delle proprietà meccaniche vascolari:

- Compliance (C ; m^5/N , ml/mmHg), cioè, il cambiamento del volume, ΔV , per un dato cambiamento di pressione, ΔP .

$$C = \Delta V/\Delta P$$

- La compliance della sezione trasversale (C_{cs} ; m^4/N , mm^2/mmHg), dove A_{cs} è l'area della sezione trasversale:

$$C_{cs} = \Delta A_{cs}/\Delta P$$

- La distensibilità (D ; Pa^{-1} , $1/\text{mmHg}$), dove V è il volume del vaso:

$$D = C/V$$

- Il coefficiente di distensibilità della sezione trasversa (D_{csC} o DC ; Pa^{-1} , $1/\text{mmHg}$):

$$D_{csC} = [\Delta A/\Delta P]/A$$

Lo sviluppo di tecniche di misurazione basate su ultrasuoni ad alta risoluzione (≥ 10 MHz) in associazione con la misurazione della pressione arteriosa istantanea utilizzando, ad esempio, la tonometria di applanazione, permette la misurazione di E_{inc} , C_{cs} e D_{csC} in un ambiente clinico. I valori tipici di E_{inc} per le arterie umane variano da circa 200 kPa (carotide) a 2000 kPa (arteria radiale).³¹ Sono stati segnalati valori di C_{cs} di circa $0,07 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$ (carotide) e di D_{csC} compresi fra $40 \text{ kPa}^{-1} \times 10^3$ ($\sim 300 \text{ mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$) (carotide) e $6 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ ($\sim 45 \text{ mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$) (arteria radiale).^{31,36} È provato con certezza che la distensibilità e la compliance diminuiscono con l'età e in presenza di alcune patologie croniche, come il diabete.³⁷

Onda pulsata

Un parametro circolatorio funzionalmente e clinicamente rilevante influenzato dalla distensibilità vascolare è la velocità dell'

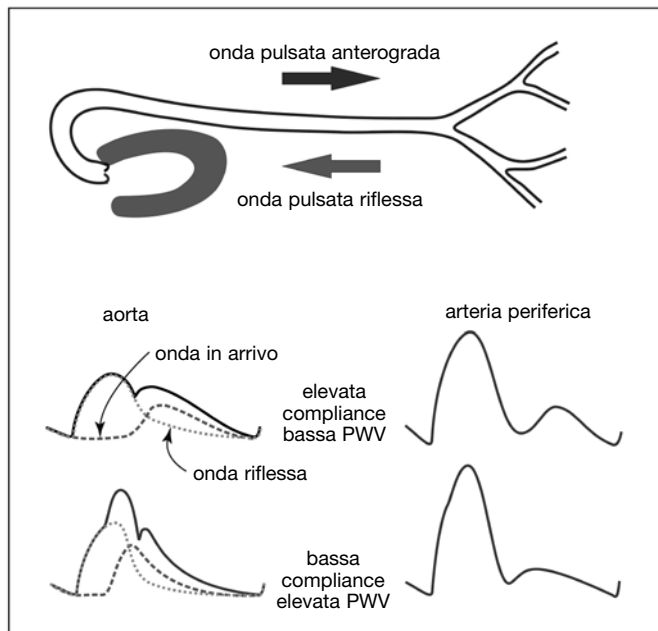


FIGURA 2-9. Velocità dell'onda pulsata (PWV) e pressione arteriosa differenziale. L'onda pulsata originatasi durante la fase di eiezione del cuore sinistro (*linea tratteggiata*) viaggia in senso anterogrado verso i letti vascolari periferici. Qui, l'onda pulsata viene parzialmente riflessa a livello dei punti di improvviso cambiamento di impedenza nel microcircolo (per lo più nei punti di diramazione vascolare). Nei soggetti con elevata compliance vascolare, la PWV è bassa e l'onda riflessa (*linea interrotta*) raggiunge l'aorta solo dopo la chiusura della valvola aortica. La risultante curva di pressione differenziale integrativa nell'aorta (*linea continua*) presenta di conseguenza un piccolo secondario, ma un'ampiezza massima (pressione differenziale) relativamente bassa. Viceversa, con una elevata PWV, l'onda riflessa colpisce l'aorta e il ventricolo sinistro prima che l'eiezione sia finita, aumentando il picco iniziale della curva di polso e accrescendo fortemente l'ampiezza della pressione differenziale. La PWV influenza anche la pressione differenziale nelle arterie periferiche che, a causa delle molteplici riflessioni d'onda, sono caratterizzate da un'elevata ampiezza delle pressioni differenziali.

l'onda pulsata (*pulse wave velocity*, PWV, metri al secondo).³⁸⁻⁴⁰ La PWV è correlata al modulo elastico

$$PWV = [E \times h/D \times 1/\rho]^{0,5}$$

e, con alcune restrizioni, all'inverso della compliance

$$PWV = [1/C \times V/\rho]^{0,5}$$

(dove ρ è la massa specifica del sangue); questo dimostra che la PWV aumenta con l'aumentare della rigidità vascolare o con il diminuire della compliance. Con l'aumentare dell'età e della pressione arteriosa si osserva irrigidimento arterioso, che porta a un corrispondente aumento della PWV. Per un livello di pressione di 100 mmHg, la PWV aumenta da circa 6 m/sec all'età di 20 anni a circa 10 m/sec a 75 anni. Per un livello di pressione di 180 mmHg, i valori corrispondenti sono 9 e 14 m/sec.

Valori più alti di PWV comportano un impatto più precoce dell'onda riflessa sulla curva della pressione differenziale aortica, aumentando l'ampiezza della pressione differenziale (Fig. 2-9). Questo a sua volta provoca un maggiore stress meccanico sui vasi arteriosi e sul cuore. È stato stabilito che la rigidità arteriosa, la PWV, la pressione differenziale sono fattori indipendenti di rischio cardiovascolare.^{38,39,41,42} Sono stati sviluppati numerosi metodi per l'analisi della forma dell'onda basati su registrazioni non invasive su arterie periferiche (ad es., arteria radiale) o in letti vascolari periferici (ad es., dito) per dedurre le forme d'onda di pressione aortica, la PWV e ulteriori importanti parametri della meccanica vascolare.^{43,44} Queste tecniche stanno lentamente conquistando un sempre maggiore consenso nella medicina vascolare clinica, come ad esempio per la valutazione del rischio, il controllo del trattamento e le valutazioni epidemiologiche.

INTERVENTI ENDOVASCOLARI

Il crescente numero di interventi endovascolari ha stimolato l'indagine e l'analisi delle proprietà meccaniche dei vasi e delle lesioni vascolari.⁴⁵⁻⁴⁷ È stato suggerito che la conoscenza delle proprietà meccaniche delle pareti e delle placche vasali può essere utile in ambito clinico per la diagnosi e il trattamento della malattia vascolare occlusiva. Questa ipotesi è basata su osservazioni secondo cui la composizione e la morfologia delle lesioni aterosclerotiche potrebbero definire il rischio di occlusione vascolare acuta e sindromi ischemiche, così come le risposte delle pareti e delle placche vascolari, meglio della semplice valutazione dei gradi di stenosi. Le lesioni instabili tendono a complicarsi con la rottura, seguita da coagulazione e trombosi. Tali lesioni, a loro volta, sono caratterizzate da una specifica composizione istologica che dimostra specifiche proprietà meccaniche. Si ritiene che le principali caratteristiche istologiche delle placche instabili siano un grande deposito lipidico coperto da una sottile capsula fibrosa esposta a un aumento delle sollecitazioni con spessore decrescente e vulnerabilità crescente.

Per valutare le proprietà meccaniche di segmenti vascolari definiti sono state utilizzate numerose tecniche sia invasive (ad es., l'elastografia endovascolare a ultrasuoni)^{48,49} sia non invasive (ad es., l'ecoDoppler tissutale del movimento della parete arteriosa).⁵⁰

L'elastografia valuta le proprietà meccaniche locali dei tessuti applicando una pressione endoluminale alla quale la sezione vasale studiata risponde in base alle sue proprietà meccaniche. La deformazione tissutale che ne consegue viene determinata

usando gli ultrasuoni. Con questa tecnica, è stato dimostrato che la spinta circonferenziale a cui erano esposte la parete vasale arteriosa e la cappa fibrosa delle lesioni aterosclerotiche di vari tipi di placca era significativamente diversa (assenza di placca, placca lipidica, fibrosa o calcificata).⁵¹ Tuttavia, a causa delle difficoltà di raccolta delle misurazioni e di taratura, l'elastografia non ha avuto ampia applicazione negli studi clinici.

In futuro, gli sviluppi nel campo della medicina molecolare potrebbero portare ad approcci che ci permettano di agire sulle proprietà meccaniche e biologiche dei vasi. Gli interventi di cateterismo endovascolare sono un'opzione per somministrare sostanze terapeutiche a sezioni di vasi patologicamente alterati. Inoltre, una migliore conoscenza dei meccanismi molecolari favorisce lo sviluppo di tecniche di imaging, aiutando a localizzare e caratterizzare le lesioni vascolari.

MICROCIRCOLO

Gli interventi endovascolari sono di solito effettuati su arterie di rifornimento di grandi o medie dimensioni e quindi può non essere immediatamente chiaro il motivo per cui dovremmo prendere in considerazione il microcircolo in questo contesto. Tuttavia, la pressione poststenotica ridotta a causa della stenosi a monte influisce anche sui meccanismi regolatori nei microvasi a valle. Inoltre, le malattie che più comunemente sono responsabili di stenosi nelle arterie di rifornimento, come ad esempio l'angiopatia diabetica o l'aterosclerosi, sono spesso accompagnate da un grave malfunzionamento microvascolare. Inoltre, molti interventi endovascolari effettuati per ricanalizzare arterie occluse o stenotiche al fine di salvare il tessuto ischemico causano un danno ischemia-riperfusion che, come è noto da tempo, compromette i microvasi a valle. Inoltre, le complicanze tromboemboliche associate alle procedure di rivascularizzazione con una percentuale fino al 30% coinvolgono in primo luogo i letti microvascolari a valle. E ultimo, ma non meno importante, gli interventi endovascolari sono causa di brevi ma ripetuti periodi di ischemia e successive ripercussioni che, se prolungati, possono anche interessare i microvasi a valle. Questa sezione, quindi, illustra brevemente la morfologia e la fisiologia del microcircolo e il suo coinvolgimento nelle patologie vascolari. L'attenzione sarà concentrata sul microcircolo degli organi più frequentemente oggetto di interventi endovascolari, ossia cuore, cervello e muscolatura scheletrica.

MORFOLOGIA, ANGIOARCHITETTURA E TOPOLOGIA

Mentre è facile trovarsi d'accordo sul fatto che arteriole, capillari e venule appartengono al settore microvascolare dei sistemi vascolari, sono meno ben definiti i loro confini e punti di passaggio.⁵² Non vi sono precise caratteristiche né morfologiche, né funzionali che permettano una chiara individuazione dei punti di transizione da piccole arterie ad arteriole oppure da venule a piccole vene. Questi passaggi appaiono piuttosto graduali e sono diversi negli specifici letti vascolari. Per esempio, lo spessore della tonaca media diminuisce gradualmente procedendo verso vasi arteriosi più piccoli fino a quando è composto da un singolo strato di SMC che termina con il cosiddetto sfintere precapillare nelle arteriole terminali.^{53,54} Tecniche più sofisticate per valutare i punti di passaggio, come il diagramma logaritmico doppio del raggio vasale rispetto allo spessore della parete⁵⁵ oppure i diagrammi della spinta circon-

ferenziale parietale rispetto al diametro vasale,⁵⁶⁻⁵⁸ in cui sono compresi sia i grandi vasi di conduzione sia le piccole arteriole, hanno fornito dati che si concentrano su una singola linea retta di regressione e che sfuggono all'identificazione di un caratteristico *cut-off* che separi le arterie dalle arteriole. Considerando gli obiettivi della presente sezione, verranno considerati inclusi nel segmento microvascolare tutti i vasi arteriosi che contribuiscono al controllo del flusso sanguigno, cioè le piccole arterie a partire da un diametro di circa 200 μm fino alle arteriole terminali. È stato dimostrato che la maggiore caduta di pressione si verifica in questo range di vasi nella maggior parte dei tessuti, tra cui muscoli scheletrici, mesentere, parete intestinale o pia madre,^{6,7} e più recentemente nel circolo coronarico.^{8,9,59} Sul versante venoso, inoltre, saranno incluse le venule e anche le piccole vene coinvolte in processi infiammatori che comportano adesione leucocitaria e migrazione.

I microvasi arteriosi in genere sono composti da tre strati distinti: la tonaca intima con EC, una lamina basale, una matrice subendoteliale, una lamina elastica interna; la tonaca media formata da uno o più strati di SMC disposti circonferenzialmente; e la tonaca avventizia con elementi fibrosi, fibroblasti e fibre nervose simpatiche. La parete dei capillari (diametro interno da 5 a 10 μm) è costituita da endotelio, lamina basale e un piccolo numero di periciti. Pertanto, è possibile distinguere tra arteriole terminali e capillari basandosi sulla scomparsa delle SMC. Viceversa, la transizione da capillari a venule è meno ben definita e manca una caratteristica anatomica distintiva. Così, le venule postcapillari più piccole (diametro interno da 10 a 50 μm) sono prive di SMC, ma presentano numerosi periciti che possono formare uno strato quasi continuo. In questo segmento del letto vascolare venoso, i contatti cellulari interendoteliali sono deboli, cosa che lo rende sensibile agli effetti dei mediatori infiammatori come istamina, serotonina o bradichinina, con conseguente stravaso plasmatico. Le venule postcapillari si trasformano in venule muscolari (diametri interni da 50 a 200 μm) con uno strato

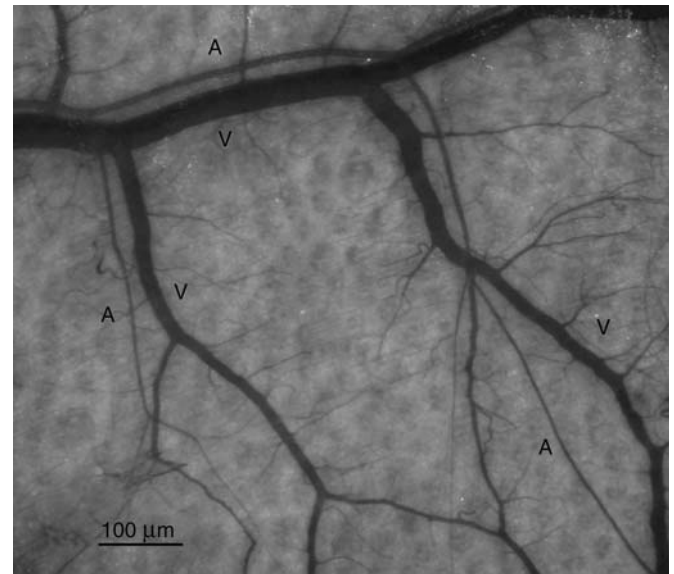


FIGURA 2-10. Esempio di tipologie di ramificazione microvascolare nella piega della cute del topo. Le venule (V) presentano un numero notevolmente più elevato di rami e un diametro maggiore rispetto alle arteriole che le accompagnano (A). (Immagine fornita da Sabrina Pi- loth e Axel Sckell, Charité Berlin.)

to singolo o doppio di SMC spesso discontinue, che sono più sottili rispetto alle loro equivalenti nelle arteriole.⁶⁰

Le arterie principali danno origine a numerosi rami arteriosi più piccoli, diminuiscono gradualmente di dimensioni e alla fine diventano arterie terminali, che poi si dividono in capillari. Allo stesso modo, sul versante venoso, le venule più piccole di solito convergono gradualmente in vasi più grandi, che infine drenano il sangue nelle vene principali (Fig. 2-10). Tuttavia, questo schema generale varia considerevolmente nei diversi organi. Nel cuore e nel cervello prevalgono modalità di ramificazione dicotomica che danno origine a endarterie funzionali con territori di perfusione ben definiti e a piccole vie collaterali interterritoriali, mentre nel mesentere/intestino, nella muscolatura scheletrica e nella cute si trovano strutture ad arcata che consentono il flusso sanguigno collaterale attraverso anastomosi di grandi dimensioni.⁶¹ Inoltre, l'architettura della rete capillare può essere fondamentalmente diversa nei vari tessuti. I capillari nella muscolatura scheletrica, miocardica e liscia intestinale, ad esempio, appaiono allineati in parallelo, ma nella corteccia cerebrale formano una rete poligonale e i sinusoidi epatici convergono radialmente verso le venule centrali.

La formazione di un vaso o vasculogenesi avviene nella fase iniziale dell'embriogenesi e inizia con la differenziazione delle cellule mesenchimali in emangioblasti, che migrano verso la periferia dell'embrione e si differenziano ulteriormente in cellule endoteliali ed ematopoietiche formando isole di sangue distribuite in modo uniforme. Queste isole di sangue poi si connettono le une con le altre dando origine al plesso capillare primario, in cui manca ancora il flusso sanguigno. Contemporaneamente, vengono generati il cuore embrionario e i vasi sanguigni centrali, dai quali in seguito si svilupperanno aorta e vene cave. Questa vasculogenesi iniziale è preordinata secondo un piano strutturale genetico e produce un modello uniforme di albero vascolare centrale nei soggetti sani. Dopo la connessione del plesso capillare primario con l'aorta, ha inizio il flusso di sangue e l'ulteriore maturazione del sistema vascolare e la progressiva crescita degli alberi vasali negli organi in via di sviluppo (angiogenesi) è disciplinata da meccanismi di feedback che includono risposte vascolari al flusso, alla pressione e a segnali guida umorali forniti da fattori metabolici e angiogenici come VEGF e FGF. Le vie ad alto flusso nel plesso capillare primario si rimodellano tramite crescita esterna, con aumento progressivo del diametro vascolare, e completano lo sviluppo diventando arterie, mentre i piccoli rami laterali a basso flusso non restano collegati a queste arterie e si connettono all'emergente sistema vascolare venoso. Sembra che sia la pressione trasmurale a determinare lo spessore dello strato della muscolatura liscia mediale. Nella parte anteriore del vaso in crescita all'interno di tessuti in crescita, si formano nuovi vasi per angiogenesi da germinazione, che è controllata dai gradienti del fattore di crescita nel tessuto. Le cellule endoteliali situate all'estremità distale di questi germogli emettono pseudopodi filiformi, che esprimono recettori del fattore di crescita ed esplorano l'ambiente extracellulare locale alla ricerca dei rispettivi segnali guida. Nuovi vasi possono anche formarsi per intussuscezione, un processo in cui un vaso già esistente si divide in due vasi paralleli per crescita interna transluminale di pilastri endoteliali. La maturazione delle reti capillari emergenti in alberi vascolari con funzione arteriosa e venosa viene poi controllata principalmente da risposte feedback al flusso e alla pressione, come descritto in precedenza (per una revisione, vedi i riferimenti bibliografici 61 e 62).

I principi stocastici di questa crescita vascolare periferica controllata con un meccanismo di feedback comportano un'alta variabilità interindividuale degli alberi vascolari di ogni organo. Il circolo coronarico con i differenti territori di perfusione delle principali arterie coronarie e la variabilità di numero, posizioni e diametri dei rami arteriosi – come le arterie diagonale e del setto che originano dall'arteria discendente anteriore sinistra – sono un tipico esempio di questo principio generale.

ANGIOARCHITETTURA E ANGIOADATTAMENTO

Le reti microvascolari devono rispondere a numerosi requisiti funzionali e strutturali. Esse devono trasportare il sangue in stretto contatto con tutte le cellule parenchimali in tutti gli organi e fornire un'ampia area di superficie per lo scambio di substrati e di gas. Le reti microvascolari devono adeguarsi, in ri-

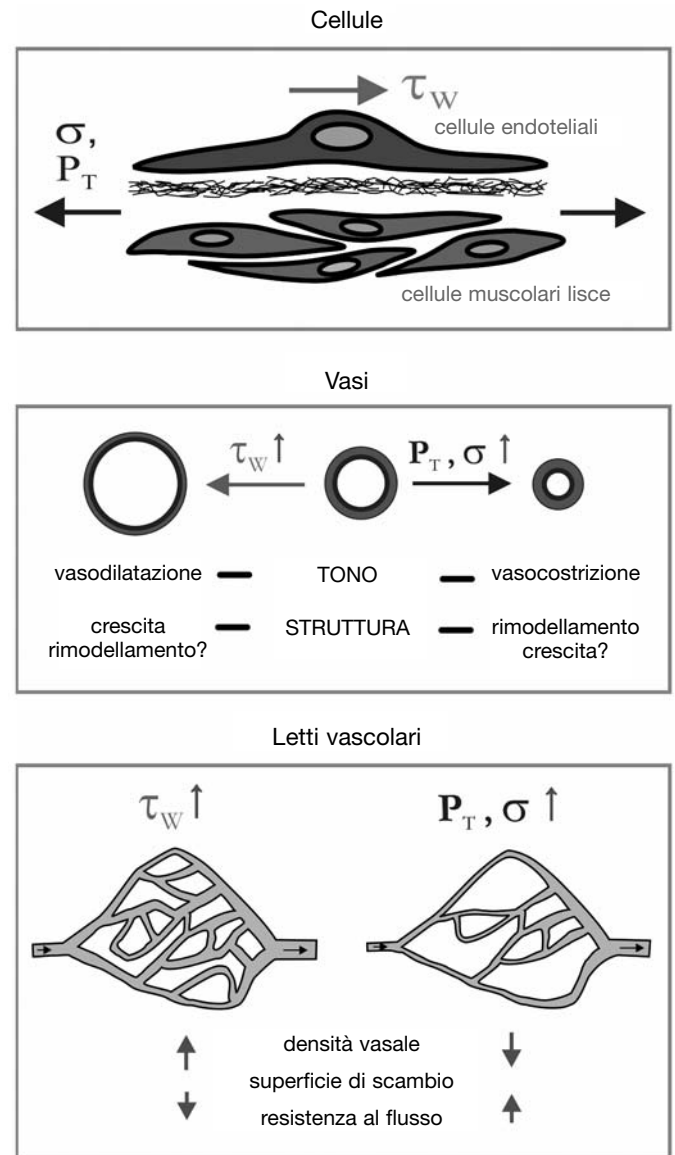


FIGURA 2-11. Rappresentazione schematica degli effetti di forze emodinamiche (τ_w ; forza di taglio parietale; σ , tensione circonferenziale parietale; P_T , differenza di pressione trasmurale) su cellule vascolari (immagine superiore), vasi (immagine centrale) e reti vascolari (immagine inferiore).

sposta ai cambiamenti funzionali e strutturali dei tessuti riforniti, attraverso cambiamenti di tono della muscolatura liscia vascolare e cambiamenti nel numero di vasi, nella disposizione spaziale dei vasi e nel diametro vasale. I processi che generano, mantengono e adattano le reti vascolari estremamente complesse includono la formazione di nuovi vasi tramite la vasculogenesi e l'angiogenesi, ma anche lo sfoltimento e il rimodellamento dei vasi esistenti ("angioadattamento").⁶³ Alcuni rilevanti stimoli all'adattamento vascolare sono la pressione sanguigna, il flusso sanguigno e le forze fisiche a essi correlate, come la spinta circonferenziale parietale e la forza di taglio parietale, e anche i parametri che riflettono la situazione metabolica del tessuto, come la pressione parziale di ossigeno (PO_2).⁶⁴⁻⁶⁹ Di solito la risultante struttura di reti microvascolari (e di letti vascolari in generale) è in grado di mantenere un adeguato apporto ematico tissutale con i necessari substrati, tra cui l'ossigeno, ma presenta un elevato grado di eterogeneità fra i diversi tessuti in tutti i parametri funzionali.⁷⁰

Le caratteristiche strutturali e funzionali dei letti vascolari maturi sono il risultato di continui processi vascolari angioadattativi che riflettono le peculiarità dell'ambiente che li circonda. Le principali forze emodinamiche che agiscono sui vasi sono la forza di taglio parietale, che origina dall'attrito tra il sangue che scorre e la superficie endoteliale, e la spinta circonferenziale all'interno della parete vasale dovuta alla differenza di pressione trasmurale (Fig. 2-7). La forza di taglio, nonostante sia inferiore di un fattore circa pari a 10.000 rispetto alla spinta circonferenziale parietale, rappresenta una componente fondamentale nella regolazione dell'integrità e delle funzioni vascolari.^{71,72}

Osservazioni dirette delle risposte vascolari a cambiamenti acuti o cronici del carico emodinamico o funzionale hanno permesso di rilevare numerose tipologie stereotipate di reazione vascolare. Ad esempio, un aumento del flusso sanguigno o della forza di taglio (Fig. 2-11) a livello della superficie endoteliale (come pure una maggiore richiesta metabolica da parte dei tessuti) è associato a un rimodellamento positivo del vaso in termini di allargamento del lume vasale e di assottigliamento della parete vasale, mentre un aumento della pressione trasmurale o della spinta circonferenziale parietale evoca la rispo-

sta opposta.^{73,74} A livello della rete vasale, l'aumento della pressione porta a una rarefazione dei vasi⁷⁵⁻⁷⁷ associata a una ridotta superficie di scambio e a una più elevata resistenza di flusso.

Nelle reti microvascolari esiste una complessa interazione tra parametri funzionali, emodinamici e strutturali, che riflette le loro specifiche funzioni. Ad esempio, forza di taglio parietale, pressione intravascolare e spinta circonferenziale parietale ("hub" stress; formula indicata in Fig. 2-7) e il diametro vasale sono fortemente correlati (Fig. 2-12).^{6,56} La riduzione della forza di taglio nel passaggio dal valore alto della pressione arteriosa a quello basso della pressione venosa corrisponde a una resistenza al flusso più elevata, a un maggior calo di pressione nel versante arterioso e a sezioni trasversali vascolari più grandi nel versante venoso (si veda il profilo pressorio fornito in Fig. 2-2). Sembra estremamente importante, inoltre, un controllo accurato della pressione di perfusione per il mantenimento di bassi livelli di pressione capillare al fine di consentire uno scambio equilibrato dei liquidi tra vasi e tessuti. Utilizzando un grafico logaritmico, è stata osservata un relazione quasi lineare tra diametro vasale e sollecitazione parietale, disponendo i dati dei vasi arteriosi e venosi su un'unica linea (Fig. 2-12). Questa osservazione è in correlazione con la presenza dei complessi meccanismi di adattamento strutturale dei vasi a stimoli emodinamici e metabolici che controllano il diametro vasale e lo spessore della parete.⁷⁸ Il progressivo aumento della forza che grava sui singoli componenti della parete vasale di vasi di dimensioni crescenti indica che probabilmente gli elementi strutturali in grado di sopportare maggiori sollecitazioni meccaniche, come il collagene, svolgono un ruolo sempre più importante nel determinare le proprietà meccaniche vascolari. Ciò è particolarmente evidente nel caso dell'ipertensione, che porta anche a un generale ispessimento delle pareti vasali.⁷⁹⁻⁸⁴

REOLOGIA E STRATO ENDOTELIALE SUPERFICIALE

Proprietà meccaniche dei globuli rossi

Le proprietà meccaniche di base dei globuli rossi umani sono ben definite.⁸⁵ Il loro citoplasma è un liquido newtoniano non comprimibile circondato da una sottile membrana viscoelastica, for-

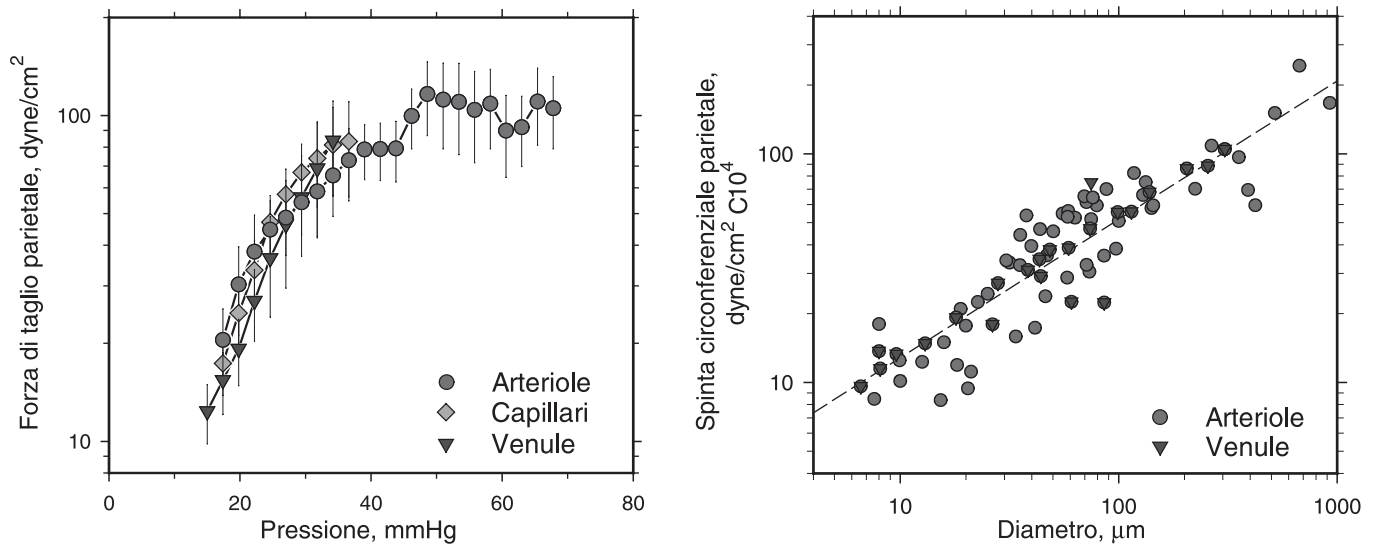


FIGURA 2-12. Relazioni tra forza di taglio parietale e pressione intravascolare (a sinistra) (Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. Design principles of vascular beds. *Circ Res.* 1995;77:1017-1023) e tra spinta circonferenziale parietale e diametro vasale (a destra) (Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Structural adaptation of vascular networks: role of pressure response. *Hypertension.* 2001;38:1476-1479.)

mata da un doppio strato lipidico che circonda un citoscheletro proteico. La membrana si deforma e si piega facilmente, ma resiste ai cambiamenti di dimensione dell'area di superficie e del volume. Come conseguenza di queste proprietà, i globuli rossi sono altamente deformabili, finché non sono necessari cambiamenti dell'area di superficie oppure di volume, e possono passare attraverso capillari con diametri molto più piccoli del diametro di una cellula non sottoposta a tensione ($\sim 8 \mu\text{m}$).

Il sangue di molte specie, compreso il sangue umano, può aggregare. A meno che le forze del flusso sanguigno siano sufficienti per mantenerli separati, i globuli rossi tendono ad aggregarsi a causa della presenza di proteine plasmatiche a ponte.⁸⁶ In campioni di sangue studiati in viscosimetri o in vasi o tubi più grandi, l'aggregazione dei globuli rossi in situazioni di bassa forza di taglio può portare a un marcato aumento della viscosità apparente.^{86,87} Quando il tasso di forza di taglio aumenta, la progressiva disgregazione degli aggregati determina una diminuzione della viscosità (*shear thinning*). Inoltre, l'aumento della deformazione dei globuli rossi in seguito al crescente tasso di forza di taglio contribuisce a ridurre la viscosità, cosa che si osserva per un ampio range di tassi di taglio. È interessante notare che l'aggregazione a tassi di taglio molto bassi è risultata capace di ridurre la resistenza al flusso in tubi di piccolo calibro (o microvasi).⁸⁸ Questo fenomeno viene attribuito ad aggregazione dei globuli rossi nelle zone centrali del vaso, che lascia uno strato lubrificante relativamente largo di plasma a stretto contatto con la parete vasale. Poiché i globuli rossi hanno una densità più alta del plasma, gli effetti della sedimentazione eserciteranno un'ulteriore influenza sulla resistenza di flusso in presenza di tassi di taglio molto bassi.^{89,90}

Viscosità del sangue

La distribuzione del flusso sanguigno attraverso i numerosi, piccoli, vasi paralleli del microcircolo è di vitale importanza. Per una data architettura vascolare, la resistenza al flusso è determinata dal comportamento reologico del sangue che fluisce attraverso i microvasi. Le proprietà reologiche del sangue sono state studiate in vitro in modo approfondito. Il concetto più stimolante è basato su esperimenti di Fahraeus e Lundquist.⁹¹ Questi autori hanno segnalato un calo della viscosità apparente del sangue in parallelo con la riduzione del diametro del tubo. Quando hanno introdotto e fatto scorrere sangue in tubi di vetro con diametro inferiore a $1000 \mu\text{m}$, la caduta di pressione osservata a un dato tasso di perfusione è stata inferiore a quanto atteso in base alla viscosità grezza del sangue ("viscosità relativa" – rispetto a quella del plasma in sospensione –; ad esempio, circa 3,2 per un ematocrito del 45%) e alla legge di Poiseuille. Per conformare i dati alla legge di Poiseuille, è stato necessario stabilire una viscosità "apparente" più bassa. Questo fenomeno è stato chiamato effetto di Fahraeus-Lundquist.

Nei decenni successivi, molti ricercatori⁹² hanno eseguito esperimenti analoghi esaminando diversi valori di ematocrito e ampliando il range del diametro fino a $3,3 \mu\text{m}$. Sono stati osservati valori minimi di viscosità nei tubi con diametri tra 5 e $7 \mu\text{m}$, corrispondenti alle dimensioni dei capillari. In questo range di diametro, la viscosità apparente è risultata aumentata solo del 30% circa se, invece di plasma, veniva utilizzato per la perfusione sangue con un ematocrito di 0,45. In tubi con un diametro superiore a $1000 \mu\text{m}$, l'aumento corrispondente dovrebbe essere di circa il 220%. Questo sorprendente comportamento del san-

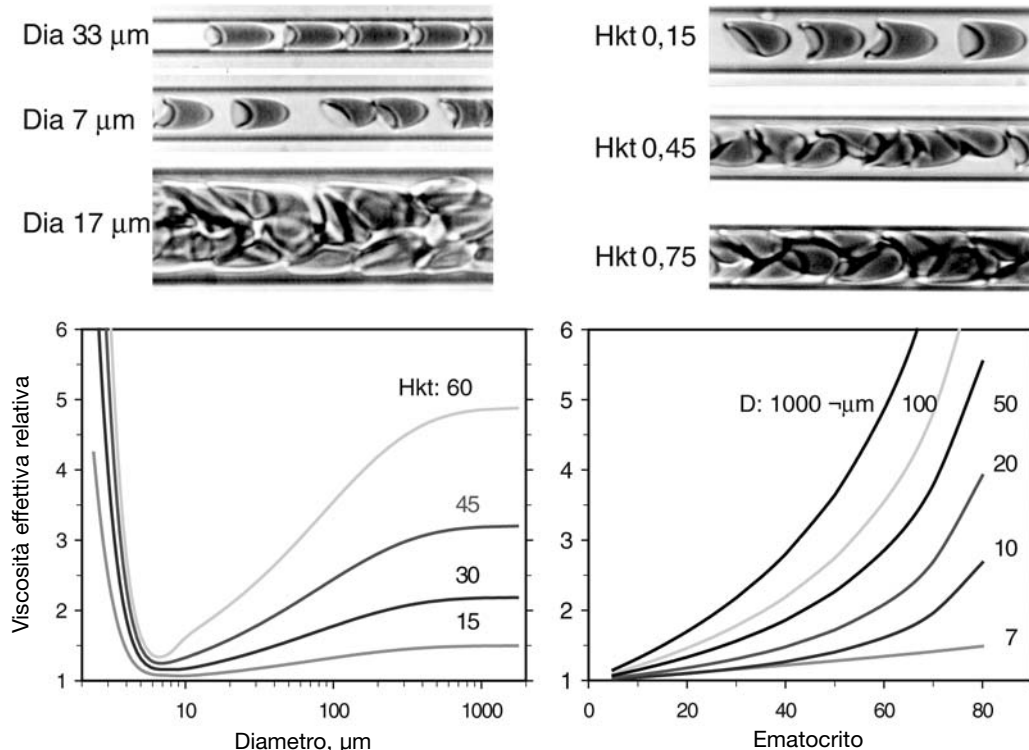


FIGURA 2-13. Viscosità apparente relativa per flusso di sangue nel tubo con ematocriti (H_D , frazione di flusso dei globuli rossi) del 15%, 30%, 45% e 60% come funzione del diametro vasale (a sinistra) e per diametri dei tubi di 7, 10, 20, 50, 100 e $1000 \mu\text{m}$ come funzione dell'ematocrito (a destra). I dati rappresentano descrizioni parametriche basate su un grande numero di studi della letteratura (si veda Pries AR, Neuhaus D, Gaetgens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *Am J Physiol.* 1992;263:H1770-H1778). Le microfotografie mostrano il flusso (da sinistra a destra) del sangue umano attraverso tubi di vetro.

che si spiega con l'allineamento dei globuli rossi con il tubo capillare (flusso in fila singola), che lascia un manicotto lubrificante di plasma nella zona compresa tra i globuli rossi e la parete dove le forze di taglio sono massime.⁹³ Pertanto, in questi tubi piccoli (circa $10\ \mu\text{m}$), la viscosità apparente aumenta più o meno linearmente e molto lievemente con il diametro vasale.

Se il diametro del tubo (o vaso) aumenta, i globuli rossi viaggiano lungo differenti linee di flusso con velocità diverse (flusso in file multiple). Di conseguenza, aumentano la quantità di attrito interno tra globuli rossi e la dispersione di energia. Inoltre, i globuli rossi si muovono in modo più irregolare, spostando e soppiantando alcuni globuli rossi a più stretto contatto con la parete vasale e aumentando così la viscosità apparente a un dato valore di ematocrito. L'intensificazione delle interazioni "cellula-cellula" e "cellula-parete" porta inoltre a un aumento non lineare (quasi esponenziale) della viscosità con aumento dell'ematocrito. È possibile descrivere il comportamento del sangue con valori diversi di ematocrito, introdotto mediante perfusione in tubi di vetro di differente diametro, tramite equazioni empiriche⁹² (Fig. 2-13) per predire la viscosità apparente ($\eta_{0,45}$) e la resistenza al flusso nei vasi *in vitro*:

$$\eta_{\text{vitro}} = 1 + (\eta_{0,45} - 1) \cdot \frac{(1 - H_D)^C - 1}{(1 - 0,45)^C - 1}$$

dove $\eta_{0,45}$, la viscosità apparente relativa del sangue per un ematocrito fisso di 0,45, è dato da

$$\eta_{0,45} = 220 \cdot \exp(-1,3D) + 3,2 - 2,44 \cdot \exp(-0,06D^{0,645})$$

Il fattore C descrive l'andamento della dipendenza della viscosità dall'ematocrito

$$C = (0,8 + e^{-0,075D}) \cdot \left(-1 + \frac{1}{1 + 10^{-11} \cdot D^{12}} \right) + \frac{1}{1 + 10^{-11} \cdot D^{12}}$$

Se si vuole dedurre dal comportamento reologico del sangue in tubi di vetro (*in vitro*) la situazione *in vivo*, si deve tener conto della presenza dello spesso strato fisso sulla superficie endoteliale (si veda la sottosezione seguente).⁷⁸ Con uno spessore compreso tra circa 0,5 a 1 μm , questo strato determina un aumento fino a quattro volte della resistenza al flusso nei vasi precapillari.

Strato endoteliale superficiale

È stato dimostrato che le superfici endoteliali sono ricoperte da uno spesso strato (*endothelial surface layer*, ESL) che limita il libero flusso del plasma.⁹⁴ Sono state ottenute prove della presenza di tale strato mediante analisi della distribuzione del flusso nelle reti microvascolari,⁹⁵ mediante misurazione della resi-

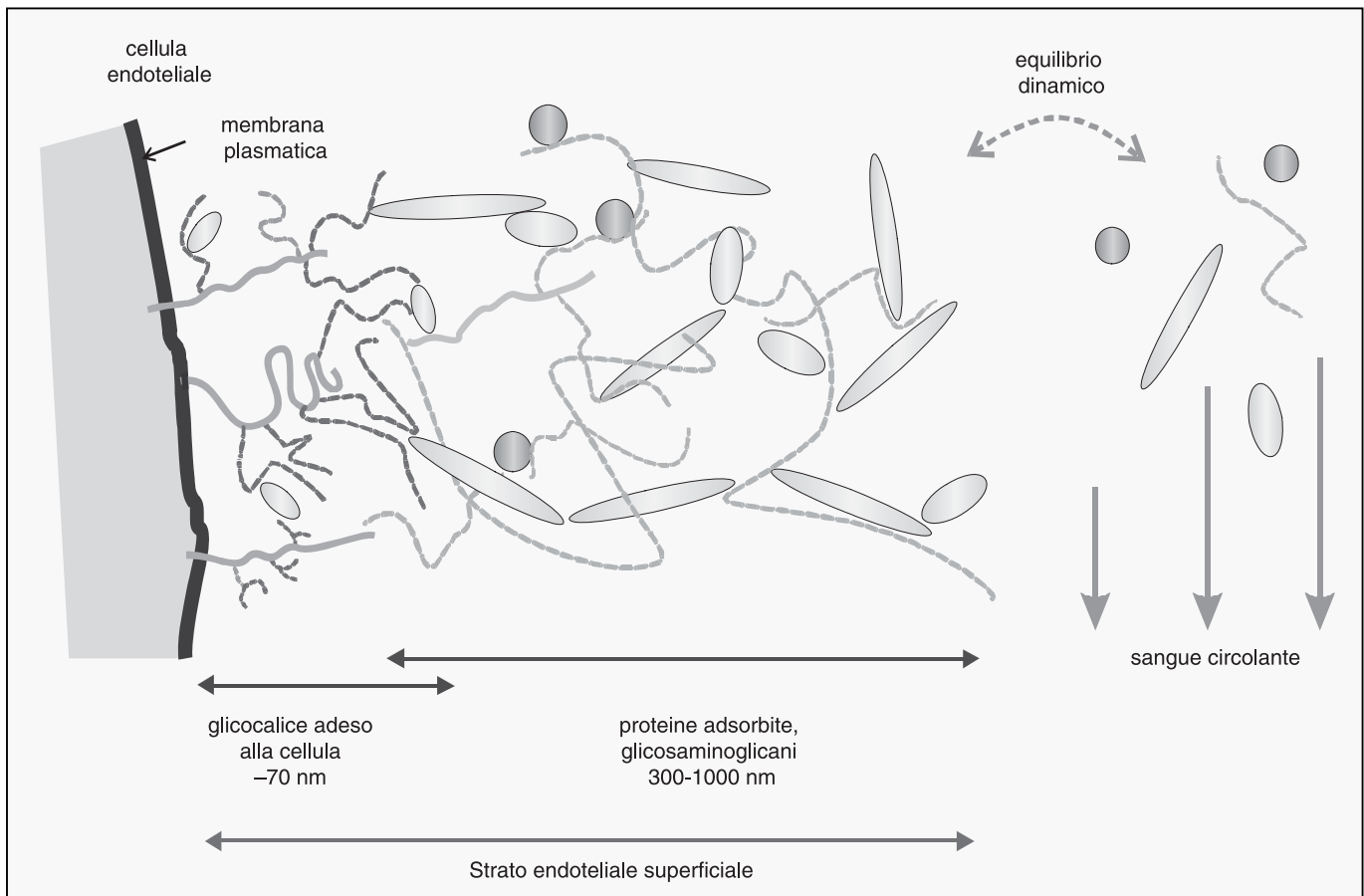


FIGURA 2-14. Composizione dello strato endoteliale superficiale: un sottile (da 50 a 100 nm) glicocalice formato da glicoproteine e proteoglicani legati direttamente alla membrana plasmatica. La maggior parte dello strato endoteliale superficiale (~0,5 μm) è costituita da un gruppo di componenti solubili del plasma, tra cui talvolta diversi tipi di proteine, glicosaminoglicani solubilizzati e ialuronano. Questo strato è in equilibrio dinamico con il plasma liberamente circolante ed è stabilizzato da forze osmotiche. Lo strato superficiale può essere degradato da meccanismi che hanno come bersaglio il glicocalice propriamente detto (ad es., enzimi, mediatori infiammatori) oppure da cambiamenti della composizione del plasma (ad es., da infusione di liquidi con funzione di sostituti artificiali del plasma).

stenza al flusso in segmenti differenti dei letti vascolari,⁹⁶ mediante la dimostrazione che l'ematokrito medio nei capillari muscolari è molto più basso dell'ematokrito grezzo⁹⁷ e mediante la visualizzazione di una zona contigua alla superficie endoteliale a cui hanno accesso limitato macromolecole marcate con isotopi.⁹⁸ Questi metodi hanno consentito di fare una stima dello spessore dell'ESL, che varierebbe tra $\sim 0,3 \mu\text{m}$ e $\sim 1 \mu\text{m}$ nei microvasi e arriverebbe fino a $2,6 \mu\text{m}$ nelle piccole arterie con diametro di $150 \mu\text{m}$.⁹⁹ In base a queste misurazioni, l'ESL è molto più spesso del glicocalice ($\sim 50 \text{ nm} = 50 \times 10^{-9} \text{ m}$) all'osservazione delle microfotografie elettroniche. Pertanto, la maggior parte dello spessore dell'ESL deve essere costituito da componenti addizionali, come le proteine plasmatiche o lo ialuronano, che sono adsorbiti alle molecole vincolate alle cellule del glicocalice vero e proprio (Fig. 2-14).^{94,100,101} Tuttavia, le proprietà meccaniche dello strato indicano anche che la concentrazione dei suoi componenti molecolari non è molto più alta di quella riscontrabile nel plasma a flusso libero.

La presenza di tale strato ha ovvie conseguenze per le proprietà emodinamiche del microcircolo.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Tuttavia, ci sono altri effetti funzionali che possono essere ancora più rilevanti e che interferiscono con l'intero sistema vascolare. Questi effetti comprendono la modulazione del trasporto di ossigeno, la funzione vascolare di barriera, la percezione vascolare della forza di taglio,¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ l'infiammazione,¹⁰⁹⁻¹¹² l'aterosclerosi¹¹² e l'integrità dei globuli rossi.¹⁰⁴

È significativo dal punto di vista clinico che l'integrità e lo spessore dell'ESL sembra siano modificati non solo da numerosi processi fisiopatologici, tra cui l'infiammazione e lo stress ossidativo,¹¹¹ ma anche da interventi endovascolari, che sono causa di un danno meccanico diretto, oppure da infusione di liquidi con funzione di sostituti artificiali del plasma.¹⁰¹ I componenti del plasma adsorbiti al glicocalice aderente alla cellula costituiscono la maggior parte dello spessore dell'ESL. Le macromolecole in questo strato sono in equilibrio dinamico con il plasma liberamente circolante e possono essere portate via da liquidi artificiali che non contengono i componenti rilevanti (ad es., albumina). Questo, a sua volta, influenzerà tutte le funzioni dell'ESL, e in particolare quelle coinvolte nel controllo dello scambio di liquidi con i tessuti.¹¹³

REGOLAZIONE DELLA PERFUSIONE

La regolazione della perfusione tissutale si realizza prevalentemente tramite il controllo del tono vascolare nelle arterie a bassa resistenza e nelle arteriole. Tuttavia, il controllo del tono vascolare è utilizzato non solo per il mantenimento di un'adeguata perfusione tissutale locale, ma anche per la regolazione dei fattori emodinamici sistemici (pressione arteriosa) e per la termoregolazione. Di conseguenza, meccanismi umorali e neuronali sistemici interagiscono con meccanismi locali vascolari, paracrini e metabolici formando una complessa rete di effetti agonistici e antagonisti sul tono vascolare (Fig. 2-15). Questi meccanismi vengono analizzati nel prossimo paragrafo, con particolare attenzione al cuore e al cervello come esempi.

Meccanismi sistemici

La regolazione a breve termine della pressione arteriosa viene ottenuta mediante variazione dell'attività efferente del sistema nervoso simpatico al cuore e ai letti vascolari periferici. Anche se i recettori muscarinici dell'acetilcolina sono numerosi sulle EC e sulle SMC vascolari, l'innervazione parasimpatica è praticamente assente nella parete vasale e l'attivazione parasimpatica non ha alcun effetto diretto sul tono vascolare. La noradrenalina rilasciata dalle sinapsi simpatiche induce vasocostrizione dei vasi di resistenza tramite i recettori α -adrenergici presenti nella maggior parte degli organi, più pronunciata a livello di cute, sistema vascolare splanchnico e reni. In condizioni fisiologiche, il microcircolo del cervello e del cuore sono esenti dalla vasocostrizione simpatica mediata dai recettori α . Nei vasi cerebrali, i recettori α -adrenergici sono praticamente assenti e nel circolo coronarico la vasodilatazione mediata dai recettori β_2 -adrenergici di solito ha il sopravvento sulla potenziale vasocostrizione indotta dai recettori α -adrenergici. Usando agonisti specifici per i recettori α -adrenergici, Chilian et al. hanno dimostrato la vasocostrizione mediata dai recettori α_1 -adrenergici nelle arterie coronarie di piccolo calibro e nelle arteriole, ma la vasocostrizione indotta dai recettori α_2 -adrenergici è risultata circoscritta alle arteriole più piccole.¹¹⁴ Questi dati sono la dimostrazione che le risposte vascolari a un unico stimolo possono essere diverse non solo nei diversi letti vascolari, ma anche

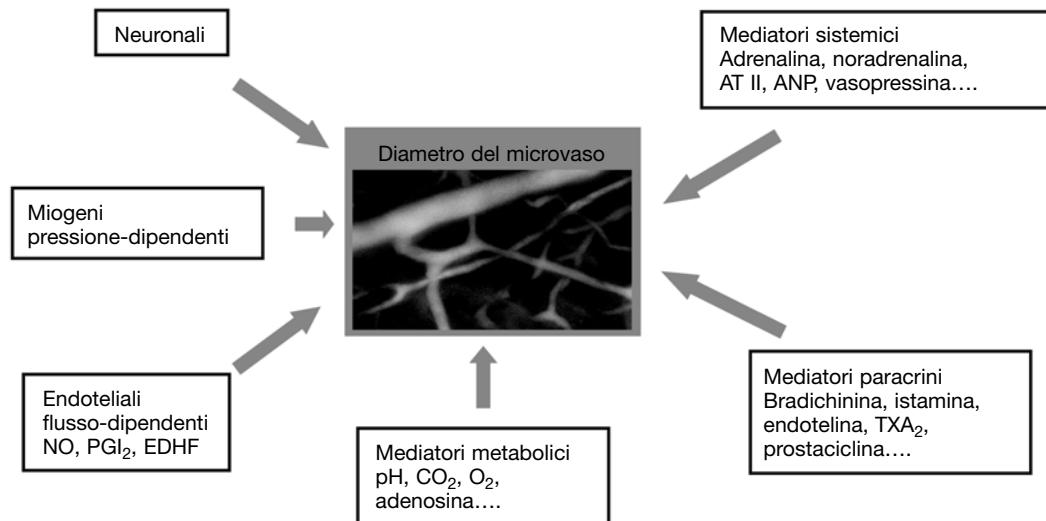


FIGURA 2-15. Numerosissimi fattori diversi agiscono simultaneamente sul controllo del tono microvascolare. Gli effetti possono essere sinergici come pure antagonisti.

TABELLA 2-1. Distribuzione per organo delle risposte vascolari alla stimolazione simpatica

<i>Organo</i>	<i>Densità di innervazione</i>	<i>Densità dei recettori</i>	<i>Effetto prevalente</i>
CERVELLO	—	—	—
CUORE	Intermedia	$\beta_2 > \alpha$	Vasodilatazione
RENE	Forte	$\alpha > \beta_2$	Vasocostrizione
INTESTINO	Forte	$\alpha > \beta_2$	Vasocostrizione
MUSCOLO SCHELETRICO	Intermedia	$\alpha > \beta_2$	Vasocostrizione, ma quello metabolico prevale durante il carico
CUTE	Intermedia	$\alpha > \beta_2$	Vasocostrizione, ma quello termoregolatore prevale

in diversi segmenti vasali all'interno dello stesso albero vascolare. In Tabella 2-1 viene fornita una panoramica degli effetti del simpatico su diversi sistemi d'organo.

Il controllo della pressione sanguigna a medio e a lungo termine viene realizzato principalmente da meccanismi umorali, che controllano sia il volume del sangue e sia il tono vascolare. I meccanismi umorali includono il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), l'ormone antidiuretico ipotalamico-ipofisario (ADH, vasopressina)^{115,116} e i peptidi natriuretici (ANP e BNP),¹¹⁷⁻¹¹⁹ che sono rilasciati soprattutto dai miociti cardiaci. In Tabella 2-2 sono riportati dettagli su sede di produzione, stimoli al rilascio, recettori, organi bersaglio ed effetti di questi potenti ormoni. Mentre l'angiotensina II e l'ADH sono potenti vasocostrittori, i peptidi natriuretici antagonizza-

no questi effetti inducendo vasodilatazione. Inoltre, questi sistemi umorali formano una complessa rete di reciproche interazioni tra di loro e con il sistema simpatico. Ad esempio, i livelli plasmatici di angiotensina II e di peptidi natriuretici sono tra loro inversamente correlati in situazioni fisiologiche, ma sono entrambi aumentati in presenza di condizioni patologiche come l'insufficienza cardiaca.¹¹⁷ L'angiotensina II non solo agisce in sinergia con la vasopressina nell'indurre vasocostrizione, ma stimola anche il rilascio della vasopressina. Il RAAS viene stimolato durante l'attivazione simpatica tramite il rilascio di renina mediato dal recettore β_1 e, viceversa, l'angiotensina II aumenta gli effetti della stimolazione simpatica aumentando la velocità di sintesi della noradrenalina, facilitando il suo rilascio sinaptico e inibendo il suo *reuptake*.

TABELLA 2-2. Fattori umorali che regolano la pressione sanguigna agendo sul tono vascolare e/o sul volume ematico

<i>Mediatore</i>	<i>Sede di produzione</i>	<i>Stimoli al rilascio</i>	<i>Recettori</i>	<i>Obiettivi</i>	<i>Effetti</i>
RENINA	Macula densa Tessuti extrarenali (ad es., miocardio)	Pressione arteriosa dell'arteriola afferente Feedback glomerulotubulare Stimolazione simpatica		Angiotensinogeno	Produzione di AT-I
AT-II	Cellule endoteliali	ACE espresso costituzionalmente	AT ₁ AT ₁ AT ₂	Cellule muscolari lisce Surrene Cellule endoteliali	Vasocostrizione, proliferazione Rilascio di aldosterone Vasodilatazione, antiproliferazione
ALDOSTERONE	Surrene	AT-II	Recettori dei mineralcorticoidi	Cellule tubulari	Ritenzione di Na ⁺ Ritenzione di H ₂ O Escrezione di K ⁺
VASOPRESSINA/ADH	Ipotalamo (rilascio attraverso l'ipofisi)	Aumento dell'osmolarità del plasma Diminuzione del volume ematico AT-II	V ₁ OT V ₂	Cellule muscolari lisce Cellule endoteliali Dotto collettore	Vasocostrizione, proliferazione Vasodilatazione, antiproliferazione Espressione di aquaporina-2 Ritenzione di H ₂ O
ANP/BNP	Cardiomiociti atriali Cardiomiociti ventricolari	Distensione atriale Distensione ventricolare	NPR-A NPR-B	Cellule muscolari lisce Cellule tubulari	Vasodilatazione, antiproliferazione Escrezione di Na ⁺ /H ₂ O

Abbreviazioni: AT-I, angiotensina-I; AT-II, angiotensina-II; AT₁, recettore dell'AT II di tipo 1; AT₂, recettore dell'AT-II di tipo 2; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ADH, ormone antidiuretico; ANP/BNP, peptidi natriuretici tipo A e tipo B; V₁, recettore della vasopressina di tipo 1; OT, recettore dell'ossitocina; V₂, recettore della vasopressina di tipo 2; NPR-A, recettore del peptide natriuretico tipo A; NPR-B, recettore del peptide natriuretico tipo B.

Meccanismi vascolari intrinseci

I meccanismi vascolari di controllo del tono vasomotorio comprendono le risposte miogene ed endoteliali alle forze meccaniche esercitate dalla pressione sanguigna endoluminale tramite la tensione circonferenziale parietale e dal flusso sanguigno tramite la forza di taglio longitudinale, come illustrato nelle sezioni precedenti (Fig. 2-7). L'attività miogena è una proprietà intrinseca delle SMC vascolari. Così, le SMC vascolari si contraggono in risposta a un aumento della pressione trasmurale e al conseguente aumento della tensione circonferenziale parietale. Pertanto, qualsiasi distensione della parete vasale è seguita entro 20-60 secondi da una vasocostrizione protratta. L'entità di questa contrazione può determinare una vasocostrizione tale che il diametro finale risulterà notevolmente inferiore al diametro basale. Viceversa, la diminuzione della pressione trasmurale porta a una vasodilatazione. Questo meccanismo è stato osservato nella maggior parte dei letti vascolari della circolazione sistemica e generalmente si ritiene che sia più pronunciato nei vasi di resistenza renali, cerebrali e coronarici. L'attività miogena stabilizza la perfusione dell'organo quando vi sono alterazioni della pressione arteriosa sistemica e protegge i capillari da eccessivi cambiamenti della pressione trasmurale e, di conseguenza, della filtrazione di liquidi. Secondo l'equazione di Starling

$$Jv = L_p \times S \times \{(P_k - P_i) - \sigma \times (\pi_p - \pi_i)\}$$

il tasso di filtrazione di liquidi Jv dipende dalla conduttanza idraulica L_p e dall'area della superficie S della parete capillare, dalla differenza di pressione trasmurale idraulica capillare $P_k - P_i$ e dal gradiente di pressione colloidale-osmotica trasmurale $\pi_p - \pi_i$ corretto per il coefficiente di riflessione σ . Qualsiasi aumento della pressione capillare P_k potrebbe quindi determinare anche un aumento della filtrazione di liquidi fino a quando il conseguente aumento della pressione interstiziale P_i non arrivasse a controbilanciare questo effetto.

Tuttavia, l'ampiezza delle risposte miogene può variare non solo nei differenti organi, ma anche lungo l'albero vascolare al-

l'interno dello stesso organo. In uno studio completo e approfondito su arteriole di muscolo scheletrico isolato della tasca della guancia di criceto, Davis ha dimostrato che la responsività miogena aumentava con il diminuire delle dimensioni vasali da piccole arterie (diametro medio 94,1 μm) ad arteriole più piccole, raggiungendo il massimo nei vasi di diametro pari a 29,9 e 13,0 μm e poi diminuendo nuovamente nelle arteriole terminali (diametro 7,3 μm).¹²⁰ Nello stesso studio, il range pressorio oltre il quale è stata osservata la responsività miogena si riduceva progressivamente da valori compresi tra 40 e 200 mmHg nelle piccole arterie a valori tra 10 e 80 mmHg nelle arteriole terminali. Poiché la pressione diminuisce procedendo nell'albero arteriolare in direzione distale, come mostrato in Figura 2-2 usando come esempio il microcircolo coronarico, ogni segmento vasale sembra essere il più miogenicamente attivo e funziona con il massimo di efficienza nel range pressorio considerato normale a quel livello dell'albero vascolare.

Un gradiente longitudinale di risposte miogene è stato descritto anche nella circolazione coronarica, con attività miogena crescente procedendo dalle arterie alle arteriole di medie dimensioni e poi decrescente andando verso le arteriole terminali.^{121,122} Osservando i cambiamenti della pressione di perfusione in cuori isolati con il microscopio a fluorescenza per studiare le arteriole terminali e con modelli matematici, abbiamo recentemente confermato la presenza di una notevole attività miogena nelle arteriole coronarie terminali, che però risultava limitata a un basso range di pressione trasmurale di circa 10-40 mmHg (Fig. 2-16). I meccanismi delle risposte miogene sembrano includere l'attivazione nel sarcolemma di canali cationici aspecifici attivati dalla distensione, con induzione di depolarizzazione e afflusso di calcio tramite i canali del calcio voltaggio-dipendenti. Questa risposta può essere rafforzata sia dal concomitante rilascio di inositolo trifosfato e diacilgliceride dai fosfolipidi delle membrane cellulari, il che aumenta ulteriormente la concentrazione di calcio citosolico tramite il rilascio da depositi intracellulari, sia dall'attivazione della proteina chinasi C, il che aumenta la sensibilità dell'apparato contrattile della muscolatura liscia al calcio (per una revisione, vedi il riferimento bibliografico 122).

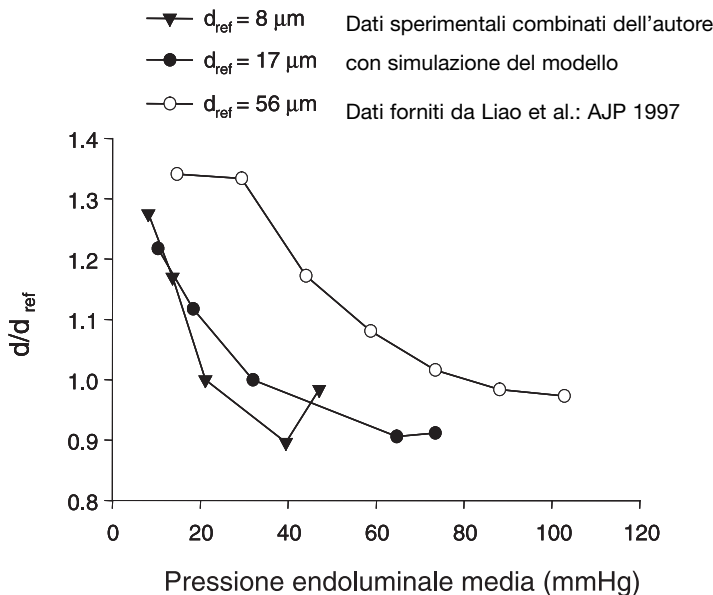


FIGURA 2-16. Sono stati valutati i cambiamenti di diametro delle arteriole precapillari in risposta a cambiamenti gradualmente della pressione di perfusione in isolati cuori di ratto perfusi. Le rispettive pressioni endoluminali sono state stimate usando un modello computerizzato del microcircolo coronarico. Le cadute delle curve rappresentano la sensibilità miogena, che nelle arteriole più piccole è forte almeno quanto quella precedentemente riscontrata nei vasi di calibro maggiore (Liao JC, Kuo L. Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *Am J Physiol.* 1997;272: H1571-H1581). La principale differenza è il range pressorio a cui è presente la sensibilità miogena. Le arteriole precapillari mostrano sensibilità miogena con i valori pressori molto bassi che normalmente si riscontrano in questi vasi.

A livello molecolare le risposte vasali al flusso, e quindi alla forza di taglio longitudinale, sono mediate dalla produzione endoteliale e dal rilascio di sostanze vasodilatatrici, come NO, prostaciclina (PGI_2) e un fattore iperpolarizzante endotelio-derivato (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*, EDHF).¹²³ L'insorgenza improvvisa o un aumento graduale del flusso attiva canali cationici aspecifici sensibili alla distensione, consentendo l'afflusso di calcio e il rilascio di calcio da depositi di calcio sensibili all'inositolo 1,4,5-trisfosfato, seguiti da iperpolarizzazione grazie all'attivazione di canali del potassio sensibili al calcio (per una revisione, vedi il riferimento bibliografico 124). L'aumento del calcio citosolico poi attiva, tra le altre cose, la NO sintasi endoteliale (*endothelial NO synthase*, eNOS). Al contrario, l'attività basale dell'eNOS quando la forza di taglio è costante sembra essere regolata da meccanismi calcio-indipendenti.^{125,126} Inoltre, il rilascio endoteliale di vasodilatatori è indotto da numerosi mediatori, che si legano a specifici recettori sulla superficie endoteliale, come acetilcolina, bradichinina o serotonina.

È possibile osservare vasodilatazione endotelio-mediata in risposta al flusso in tutto il circolo sistemico e polmonare, nelle grandi arterie, nelle arteriole, nelle venule muscolari e nelle vene. Tuttavia, l'ampiezza della risposta vasodilatatoria può variare lungo l'albero vascolare. Nel circolo coronarico, la vasodilatazione endotelio-mediata sembra essere più cospicua nelle arteriole più grandi di 80-150 μm di diametro rispetto ai vasi a monte più grandi o a quelli più piccoli a valle.¹²²

Si pensa che l'appaiamento della perfusione alla domanda metabolica sia mediato soprattutto da meccanismi che agiscono a livello locale, come ipossia, riduzione del pH, aumento di anidride carbonica, potassio o adenosina, tutti fattori che inducono vasodilatazione nei microvasi.¹²² Nel microcircolo coronarico la perfusione è particolarmente ben accoppiata al metabolismo, così che la tensione venosa coronarica di ossigeno rimane invariata anche in presenza di notevoli cambiamenti di domanda e di consumo di ossigeno a livello miocardico. Lungo l'albero arteriolare, la risposta vasodilatatoria aumenta con il ridursi della dimensione del vaso, e ciò dipende non solo da una più stretta vicinanza delle arteriole terminali con la zona tissutale sede del consumo di ossigeno o del rilascio di metaboliti, ma anche da una maggiore sensibilità dei vasi di minori dimensioni ai vasodilatatori metabolici, come l'adenosina.¹²⁷

Jones et al.¹²² hanno presentato una panoramica completa e approfondita della differenza di responsività dei diversi segmenti microvascolari ai meccanismi locali di controllo del tono nel circolo coronarico (Fig. 2-17) e quadri analoghi sono stati descritti anche per altri tessuti.¹²⁸ Il più potente meccanismo locale di controllo della resistenza nel cuore è la vasodilatazione metabolica. Tuttavia, l'azione dei metaboliti vasoattivi è limitata alla sede della loro produzione e riguarda soprattutto le arteriole terminali più piccole. Per ottenere in risposta a un aumento della domanda metabolica il flusso sanguigno pieno, viene indotta la dilatazione delle arteriole più grandi a monte con tre diversi meccanismi: (a) un segnale iperpolarizzante viene condotto a monte attraverso *gap junction* endoteliali e induce vasodilatazione a distanza;¹²⁹ (b) la vasodilatazione metabolica delle arteriole terminali diminuisce la pressione nelle arteriole di medie dimensioni a monte, che rispondono mediante rilassamento miogeno; (c) l'aumento del flusso verso il tessuto metabolicamente attivo induce ulteriore vasodilatazione endotelio-dipendente mediata dalla forza di taglio attraverso tutto

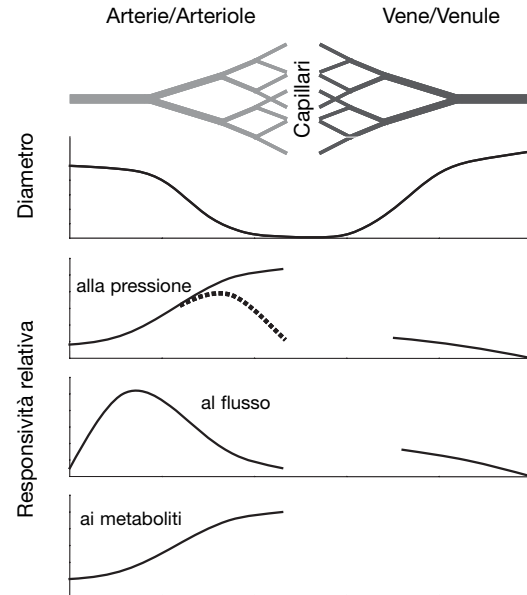


FIGURA 2-17. Illustrazione schematica della relativa sensibilità di segmenti microvascolari coronarici a diversi stimoli locali, come ad esempio risposte miogene alla pressione endoluminale, risposte endotelio-mediate al flusso e risposte ai metaboliti locali. Nel segmento dei vasi più piccoli, il decorso che viene mostrato delle diverse curve si basa in parte su proiezioni ricavate da vasi più grandi o da altri tessuti. Si conosce poco delle risposte dei capillari e delle piccole vene a livello coronarico. (Adattata da Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, et al. Regulation on coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc Res.* 1995;29:585-596.)

l'albero vascolare che fornisce sangue al tessuto. L'importanza di questo schema di funzionamento è che anche i vasi molto a monte rispetto allo stimolo vasodilatatorio metabolico iniziale possono partecipare alla risposta globale e contribuire all'adattamento della perfusione.^{122,128}

FISIOPATOLOGIA DEL CONTROLLO DELLA PERFUSIONE

Malfunzionamento endoteliale

Il segno che caratterizza la compromissione della funzione microvascolare è il malfunzionamento endoteliale, da cui deriva un'insufficiente vasodilatazione endotelio-mediata. La causa alla base del malfunzionamento endoteliale è uno squilibrio tra la sottoproduzione o la ridotta biodisponibilità di sostanze vasodilatatrici prodotte a livello endoteliale (come prostaciclina, EDHF e NO) da un lato e la sovrapproduzione del potente vasocontrattore endotelina dall'altro lato. A causa dei complessi intrecci tra le vie intracellulari di questi sistemi di mediatori endoteliali, la riduzione, ad esempio, della produzione di NO può ridurre anche la sintesi di altri mediatori endoteliali vasodilatatori mentre paradossalmente fa aumentare la sintesi di endotelina.^{130,131} Sono stati associati al malfunzionamento endoteliale svariate malattie cardiovascolari e fattori di rischio legati allo stile di vita, tra cui aterosclerosi, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, diabete, fumo, processi infiammatori, dislipidemia e obesità.^{132,133} I meccanismi di base sono complessi e possono essere diversi nei differenti stati patologici. Si pensa che la ridotta biodisponibilità di NO sia uno dei fattori centrali, comuni, che portano al malfunziona-

mento endoteliale. Ciò può essere dovuto a un'inibizione dell'espressione o dell'attività di eNOS oppure a un potenziamento della rimozione di NO da parte di specie di ossigeno molto reattive (*reactive oxygen species*, ROS).¹³⁴

Recentemente, sono state individuate numerose varianti polimorfiche di eNOS che possono influenzare l'espressione e la funzione enzimatiche, ma la loro rilevanza per la fisiopatologia delle malattie cardiovascolari non è ancora stata provata in modo conclusivo.¹³⁴ Sono tuttavia disponibili più dati riguardanti la regolazione dell'attività di eNOS. Alcuni inibitori endogeni di eNOS presenti in circolo, come la dimetilarginina asimmetrica (*asymmetric dimethylarginine*, ADMA), sono stati associati a disturbi vascolari, come l'ipercolesterolemia e l'ipertensione, e possono essere fattori predittivi di rischio cardiovascolare.¹³⁴ Si è inoltre ipotizzato che un cofattore essenziale di eNOS, la tetraidrobiopterina (BH₄), sia di fondamentale importanza per un normale funzionamento endoteliale. Una ridotta disponibilità di BH₄ ha come conseguenza la dissociazione di eNOS, che porta alla produzione di anione superossido e H₂O₂ al posto di NO, e la somministrazione di supplementi di BH₄ in pazienti con malattia vascolare sembra migliorare il funzionamento endoteliale.¹³⁴ Tuttavia, il fattore più efficace nel ridurre la biodisponibilità di NO sembra essere la rimozione tramite ROS. Si pensa che il principale meccanismo per la rimozione di NO sia la reazione con anioni superossido. Le principali fonti di produzione endoteliale di superossido sono la catena respiratoria mitocondriale, le ossidasi NAD(P)H e, come accennato prima, il NOS dissociato. Normalmente, l'attività della superossido dismutasi (SOD) è sufficiente per detossificare la maggior parte del superossido generato e per impedirne l'interazione con NO. Quando si verifica un eccesso di produzione di superossido oppure una riduzione di attività della SOD, l'anione superossido reagisce con NO, non solo rimuovendo così NO e riducendone la disponibilità, ad esempio, per la vasodilatazione, ma anche producendo il potente ossidante perossinitrito. L'anione superossido così come il perossinitrito e i loro ossidanti secondari e terziari possono reagire con numerose proteine e composti lipidici nel citosol e nelle membrane cellulari e compromettere, quindi, ulteriormente il funzionamento delle EC.¹³⁴

Per la diagnosi di malfunzionamento endoteliale in ambiente clinico, sono state sviluppate numerose tecniche invasive e non invasive. Ad esempio, è possibile misurare i cambiamenti di diametro di un'arteria di conduzione, di solito l'arteria brachiale, in risposta a un aumento del flusso, tipicamente indotto da iperemia reattiva dopo 5 minuti di occlusione vascolare totale in un avambraccio, usando tecniche di imaging ecografiche ad alta risoluzione e tecniche Doppler. Mentre la vasodilatazione periferica è indotta da stimoli metabolici, la dilatazione a monte flusso-mediata dei vasi di resistenza più grandi e delle arterie di conduzione dipende dall'integrità del funzionamento del loro endotelio. La risposta vasodilatatoria è attenuata o addirittura abolita nelle patologie associate a malfunzionamento endoteliale. Poiché si ritiene che il malfunzionamento endoteliale sia presente in tutto l'albero vascolare del paziente, l'insufficiente rilassamento flusso-mediato di un'arteria di conduzione sembra essere indicativo anche di un malfunzionamento endoteliale nel microcircolo. Quando l'indagine ecografica viene combinata con le misurazioni della velocità del flusso sanguigno con l'ecoDoppler, può essere calcolato il flusso sanguigno iperemico. Una riduzione del flusso sanguigno totale iperemico può anche indicare un malfunzionamento endoteliale, per-

ché è necessario il rilassamento endotelio-dipendente mediato dal flusso sanguigno a livello dei vasi di resistenza a monte, sui quali i mediatori metabolici non hanno un'influenza diretta, per ottenere la piena risposta di flusso iperemico.¹³⁵ È difficile effettuare una valutazione diretta del malfunzionamento endoteliale nell'uomo. I quadri che sono risultati approssimativamente più vicini alle condizioni *in vivo* sono stati ottenuti studiando microvasi sottocutanei asportati tramite biopsie ed esaminati *ex vivo* in perfusione-pressione o con micromiografi a filo. Tuttavia, queste condizioni sperimentali potrebbero non essere del tutto rappresentative di situazioni presenti *in vivo* oppure dei vasi di altri organi. Ricerche attualmente in corso si stanno occupando di questi importanti aspetti.

In aggiunta all'induzione di ischemia, le tecniche per la diagnosi clinica di malfunzionamento endoteliale comportano l'uso di agonisti (e antagonisti) della vasodilatazione endotelio-mediata, come l'acetilcolina. Le sostanze vasoattive sono state utilizzate soprattutto a livello delle arterie dell'avambraccio con somministrazione del farmaco tramite incannulamento dell'arteria radiale e per le misurazioni del flusso sanguigno è stata usata la pletismografia venosa ad estensimetro. Anche in questo caso, viene usato l'endotelio di un organo periferico in sostituzione del microcircolo di svariati organi vitali come cuore e cervello, ma numerosi studi sembrano aver confermato una stretta associazione tra malfunzionamento endoteliale misurato con le tecniche sopra menzionate e fattori di rischio cardiovascolare e futuri eventi avversi cardiovascolari.^{133,135} Utilizzando lo stesso principio, si possono anche valutare le funzioni endoteliali delle arterie coronarie. Con il Doppler posizionato in un'arteria coronaria prestabilita, si possono monitorare cambiamenti di pressione e di velocità del flusso durante l'infusione di sostanze vasoattive come l'acetilcolina per le risposte vasodilatatorie endotelio-dipendenti e l'adenosina e la nitroglicerina per quelle endotelio-indipendenti. In pazienti sani, la massima vasodilatazione raggiungibile a valle durante la somministrazione intracoronarica di adenosina aumenta il flusso coronarico di almeno 2-5 volte. Risposte di minore entità sono indicative di malfunzionamento del microcircolo. Usando acetilcolina, si possono osservare nei pazienti sani vasodilatazione endotelio-dipendente e un concomitante aumento di velocità del flusso sanguigno. Il malfunzionamento endoteliale attenua o abolisce questo aumento di flusso e, in casi gravi, può anche indurre vasocostrizione mediata dai recettori muscarinici di acetilcolina delle SMC vascolari.

Nella pratica clinica, la presenza di malfunzionamento endoteliale è stata considerata un indicatore precoce di malattie cardiovascolari, perché può comparire molto tempo prima di qualsiasi manifestazione clinica di malattia aterosclerotica. In presenza di una stenosi emodinamicamente critica in un vaso di grosso calibro, la diminuzione o addirittura l'assenza di rilassamento flusso-mediato dei vasi di resistenza a valle può aggravare ulteriormente i sintomi ischemici. Tuttavia, il malfunzionamento endoteliale può indurre sintomi ischemici transitori persino in assenza di stenosi significative, come documentato in pazienti affetti da sindrome X cardiaca, chiamata anche angina microvascolare. In questi pazienti, in determinate situazioni come uno stato di stress mentale, il malfunzionamento endoteliale microvascolare sembra spostare l'equilibrio fra i meccanismi vasodilatatori e vasocostrittori verso una vasocostrizione associata a cattiva perfusione del miocardio e a segni clinici di ischemia.^{136,137}

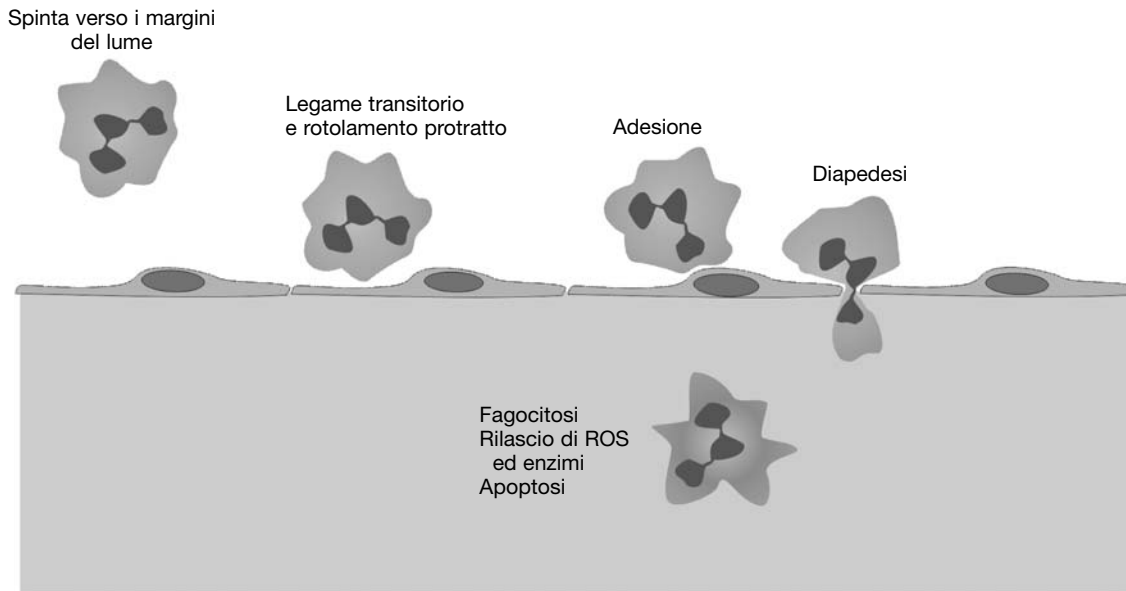


FIGURA 2-18. Il processo a cascata della diapedesi dei leucociti polimorfocellulari (PMN) inizia con la spinta delle cellule ai margini del lume vasale ad opera di forze reologiche. Una volta a contatto con la parete vasale, i PMN possono interagire con le EC tramite la L-selectina espressa costituzionalmente sui PMN. In caso di attivazione endoteliale, questo transitorio legame o rotolamento sulla superficie endoteliale viene rallentato dall'interazione tra selectina-P o selectina-E endoteliali e i loro rispettivi ligandi sui PMN. Per una forte adesione dei PMN occorre la loro attivazione ad opera di citochine espresse dall'endotelio; l'adesione si realizza principalmente tra l'integrina MAC-1 dei PMN (CD11b/CD18) e il suo omologo endoteliale ICAM-1. La diapedesi avviene poi con il coinvolgimento di ulteriori molecole di adesione e di enzimi che distruggono le proteine della matrice extracellulare. A livello del tessuto, i PMN attuano il loro programma di fagocitosi e di rilascio di specie reattive di ossigeno (scoppio ossidativo) e di altri enzimi come l'elastasi. Infine i PMN vanno incontro ad apoptosi ed è possibile che questo programma abbia inizio già dal segnale alla rovescia dell'accoppiamento di MAC-1 con il suo ligando.

Infiammazione

L'attivazione del sistema immunitario, a causa di processi autoimmuni, agenti infettivi o trapianto di organo, così come il danno tissutale dovuto a sostanze tossiche, traumi o ischemia, sono responsabili di rilascio di citochine proinfiammatorie e chemochine, che inducono poi una risposta infiammatoria abbastanza uniforme nelle venule postcapillari del microcircolo, ossia il processo a cascata dell'adesione e della diapedesi leucocitaria¹³⁸⁻¹⁴⁰ (Fig. 2-18). Il fattore alfa di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor alpha*, TNF α) o l'interleuchina-2, per esempio, attivano le EC inducendole a liberare P-selectina preformata dai corpi di Weibel-Palade e citochine legate alla membrana in pochi secondi o minuti a livello della loro superficie endoluminale. I leucociti circolanti, che per azione delle forze emodinamiche sono spinti marginalmente verso la parete vasale, interagiscono brevemente con le superfici endoteliali tramite la L-selectina espressa costituzionalmente e i suoi ligandi glicoproteici endoteliali, il che si traduce nella loro cattura tramite la formazione di legami o in un movimento di rotolamento. Nelle venule con endotelio sano, la maggior parte di queste cellule si stacca rapidamente dalla parete vasale e ritorna nel torrente circolatorio. Nei vasi con endotelio attivato o danneggiato, questo legame iniziale consente interazioni più forti tra la P-selectina o la E-selectina endoteliali e i loro ligandi leucocitari, che determinano un rotolamento più lento e più protratto dei leucociti.¹⁴⁰ Durante queste interazioni i leucociti si attivano, principalmente per azione delle citochine espresse dall'endotelio e della L-selectina liberata, e aumentano la loro avidità e affinità tramite l'aumentata espressione e il raggruppamento e l'attivazione di β_2 integrine, soprattutto MAC-1 (CD11b/CD18), sulla loro superficie.¹⁴¹

L'interazione di MAC-1 attivato con i ligandi endoteliali, ossia le molecole di adesione intercellulare costituzionalmente espresse (ICAM-1 e -2), permette il consolidamento dell'adesione dei leucociti alla parete vasale e infine la penetrazione nel tessuto, dove diventano un'importante fonte produzione di citochine che avviano un processo infiammatorio. Una volta nel tessuto, il leucocita fagocita microrganismi, particelle tissutali e detriti e libera proteasi distruttive e specie di ossigeno altamente reattive (scoppio ossidativo), responsabili della perossidazione di lipoproteine e di altri composti biochimici. I leucociti attivati, inoltre, producono svariati mediatori paracrini. Dopo la diapedesi, il leucocita muore nel giro di poche ore. Il suo destino sembra essere già segnato nell'istante in cui avviene la forte adesione integrina-mediata alla parete vasale che innesca una cascata apoptotica.¹⁴²

Subito dopo il loro avvio, si verifica un ulteriore potenziamento dell'efficienza di questa adesione e della cascata della diapedesi e in questo processo sembra avere particolare importanza l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare κB (NF κB) delle EC. NF κB è un fattore di trascrizione sensibile all'ossidazione che regola l'espressione di svariati prodotti genici proinfiammatori, tra cui numerose citochine, fattori di crescita, molecole di adesione ed enzimi.^{143,144} Nella sua forma non attivata, NF κB è associato alla sua subunità inibitrice I κB . In risposta a stimoli di attivazione, per esempio ad alcune citochine come il TNF α o a stress ossidativo, questo complesso si dissocia. I κB viene poi degradato da enzimi proteolitici. NF κB si trasferisce all'interno del nucleo e si lega al suo DNA bersaglio nelle regioni promotrici dei rispettivi geni. Tra i geni espressi nelle EC entro poche ore dallo stimolo infiammatorio iniziale vi sono E-selectina, che favorisce il lento rotolamento dei leucociti, e ICAM-1, per una forte adesione leucocitaria, en-

trambi con un ulteriore effetto di scatenamento della cascata infiammatoria. Mentre alcuni dei suddetti processi cellulari possono verificarsi anche nelle EC arteriose e capillari, l'adesione leucocitaria e la cascata della diapedesi sono di solito limitate alle venule. Le arterie di conduzione, tuttavia, possono essere coinvolte nel corso di processi infiammatori come l'aterosclerosi attraverso la diapedesi leucocitaria dai *vasa vasorum* delle venule verso l'interno della parete arteriosa.

Sebbene sia essenziale per la difesa dell'organismo ospite e per i meccanismi di riparazione tissutale, questa cascata infiammatoria può anche diventare un fattore importante nello sviluppo del danno tissutale associato a ischemia e riperfusione. Pertanto, la migrazione leucocitaria è strettamente controllata e, in condizioni fisiologiche, le EC sane inibiscono l'attivazione e l'adesione dei leucociti soprattutto tramite il rilascio endoluminale basale di NO e prostaciclina. Inoltre, NO inibisce l'espressione di molecole di adesione da parte delle EC tramite la stabilizzazione diretta da IκB, attenuando quindi ulteriormente le risposte infiammatorie. In conclusione, il malfunzionamento endoteliale non è solo associato a compromissione della vasodilatazione, ma produce anche uno stato proinfiammatorio latente delle EC.

Ischemia-Riperfusione

Dopo un breve periodo di ischemia dovuto a ostruzione dell'arteria afferente, la riperfusione si manifesta con un'iperemia reattiva, definita come un aumento transitorio del flusso ben al di là delle condizioni preischemiche di base. Sembra che l'iperemia sia causata da vasodilatazione arteriolare metabolicamente mediata nel tessuto ischemico e da vasodilatazione endotelio-dipendente flusso-mediata a monte, come è già stato discusso. Tuttavia, dopo protratti periodi di ischemia, questa iperperfusionazione reattiva può attenuarsi e il reflusso può risultare compromesso o addirittura non essere presente, nonostante la rimozione completa dell'ostruzione iniziale; questo fenomeno è chiamato *no-reflow*.¹⁴⁵ Pertanto, l'apertura con successo e la ricanalizzazione di una lesione bersaglio associate a flusso coronarico anterogrado TIMI III in pazienti con sindromi coronariche acute possono continuare a essere accompagnate da compromissione della perfusione tissutale miocardica in ~25% dei pazienti quando la perfusione miocardica viene valutata con l'ausilio dell'ecocardiografia con contrasto o di altre tecniche di imaging quantitative.¹⁴⁶

Sebbene non sia ancora stato chiarito l'esatto meccanismo patogenetico del *no-reflow*, generalmente si ritiene che a causare questo fenomeno sia il danno della parete vasale capillare o precapillare associato all'ostruzione inizialmente funzionale e poi permanente del rispettivo letto microvascolare. Fra i meccanismi patogenetici indicati come responsabili dell'ostruzione del microcircolo vi sono microemboli rilasciati da trombi a monte, occlusione capillare da parte di leucociti attivati, depositi di piastrine e fibrina sulla parete capillare, formazione di cilindri di eritrociti, compressione dei capillari esercitata da edema tissutale, rigonfiamento delle EC e formazione di vescicole endoteliali.^{147,148} Tutti questi processi sono stati osservati in diversi modelli sperimentali o in campioni di tessuto provenienti da pazienti, ma rimane ancora incerto l'effettivo contributo di ciascuno di questi meccanismi al fenomeno del *no-reflow* nei quadri clinici di ischemia e riperfusione.

Un altro aspetto importante nei quadri di ischemia e riperfu-

sione nel microcircolo è la partecipazione delle risposte infiammatorie. Come precedentemente illustrato, le venule postcapillari svolgono un ruolo importante nel reclutamento dei leucociti nei tessuti e nelle risposte infiammatorie. Durante la riperfusione, l'attivazione endoteliale viene avviata dalle citochine liberate dal tessuto, probabilmente da macrofagi locali, con la conseguente adesione dei leucociti alla parete vascolare, la penetrazione nel tessuto riperfuso e l'induzione di risposte infiammatorie, che portano a un ulteriore aggravamento del danno tissutale associato a malfunzionamento tissutale postischemico come un transitorio deperimento funzionale, letargo oppure eventi di morte cellulare a livello miocardico.¹⁴⁹ Questo concetto di danno tissutale secondario causato da un processo infiammatorio innescato da leucociti è avvalorato da numerosi studi che dimostrano come le misure antinfiammatorie possano limitare, in condizioni sperimentali, le dimensioni di un infarto. Queste misure comprendono farmaci antinfiammatori, come ibuprofene, deplezione dei neutrofili mediante antisieri anti-neutrofili oppure filtri leucocitari, anticorpi monoclonali contro le molecole di adesione delle cellule endoteliali e neutrofile oppure altri inibitori dell'adesione dei neutrofili come gli analoghi sialici di Lewis^x, l'adenosina o la prostaciclina (per una revisione, vedi il riferimento bibliografico 150). Tuttavia, vi sono anche studi che riferiscono risultati negativi e come ancora nessuno di questi trattamenti sperimentali sia stato introdotto con successo nella pratica clinica. In effetti, gli studi clinici aventi come obiettivo la riduzione delle dimensioni dell'infarto successivo alla ricanalizzazione non forniscono prove di alcun effetto benefico di questi trattamenti sulla dimensione o sull'esito dell'infarto. Anche se il motivo della discrepanza tra risultati sperimentali e clinici non è ancora stato definito, ha spinto alcuni ricercatori a mettere in discussione il concetto di danno tissutale secondario a infiammazione mediata da leucociti.¹⁵⁰

Una possibile spiegazione per i risultati discordanti degli studi clinici e sperimentali è che il trattamento negli studi clinici è stato per lo più limitato al periodo di riperfusione acuta. Tuttavia, l'attivazione endoteliale dopo ischemia e riperfusione può essere più lunga e più persistente, inducendo non solo un'acuta espressione e attivazione di molecole di adesione preformate e citochine sulle membrane cellulari endoluminali, ma anche un'aumentata sintesi *de novo* di questi mediatori infiammatori che si verifica varie ore o talvolta vari giorni più tardi. Il fattore di trascrizione NFκB, che controlla l'espressione di numerosi prodotti genici proinfiammatori, sembra svolgere un ruolo fondamentale in questo processo. Nell'ischemia e riperfusione miocardiche le citochine inizialmente rilasciate, oltre a indurre un reclutamento leucocitario acuto, sembrano anche attivare il NFκB, che stimola poi un aumento della sintesi e dell'espressione di ICAM a livello della membrana delle EC, rendendo il microcircolo coronarico più suscettibile ad altri stimoli infiammatori.¹⁴⁹ Di conseguenza, in un modello suino, il trattamento combinato di un anticorpo contro la molecola di adesione leucocitaria MAC-1 con un oligopeptide esca anti-NFκB è risultato in effetti più efficace nella prevenzione del danno da riperfusione rispetto al trattamento acuto con anticorpi da solo.¹⁵¹ Tuttavia, non è noto se ci si possano attendere risultati analoghi nell'uomo.

Le risposte infiammatorie dopo ischemia e riperfusione possono anche essere mediate da quadri di adesione piastrinica. Sebbene l'adesione piastrinica nelle sedi di danno vascolare appaia essenziale per la formazione di trombi, le piastrine posso-

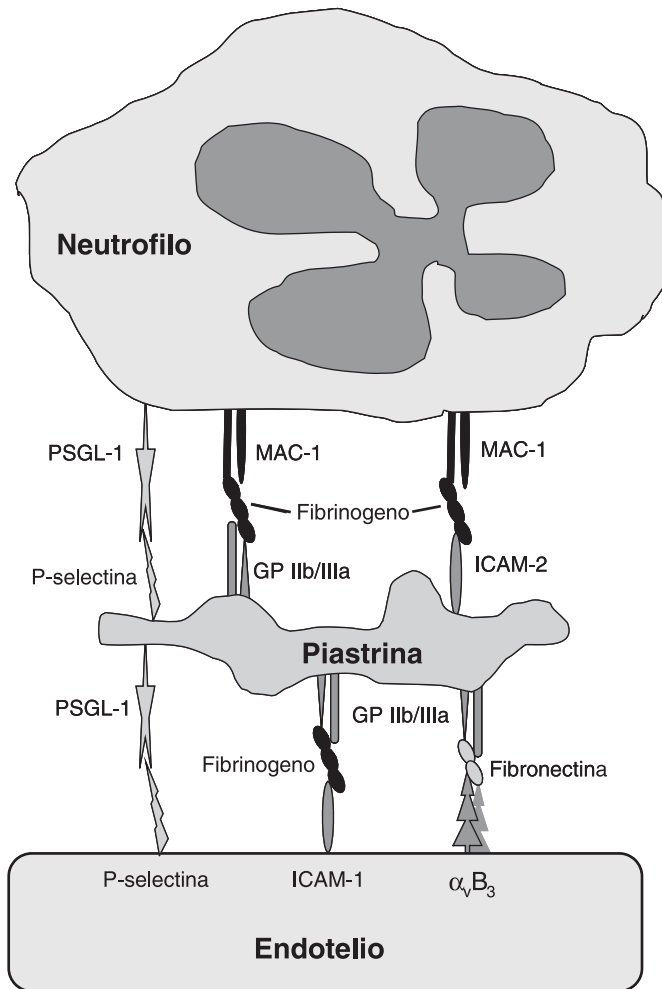


FIGURA 2-19. Le piastrine possono aderire alle cellule endoteliali attivate e poi svolgere le funzioni di una matrice altamente adesiva a cui possono attaccarsi i neutrofilo. Il recettore piastrinico GP IIb/IIIa per il fibrinogeno sembra mediare l'adesione piastrinica alle cellule endoteliali così come l'adesione dei neutrofilo alle piastrine. Questo può, in parte, spiegare gli effetti benefici degli antagonisti della GP IIb/IIIa, come abciximab o tirofiban, sulla perfusione e sul funzionamento del miocardio come anche l'esito del paziente dopo ricanalizzazione di arterie coronarie infartuate.

no pure fissarsi alle EC, integrate ma attivate, tramite le stesse molecole di adesione che mediano anche l'adesione leucocitaria. I rispettivi ligandi sulle piastrine sono PSGL-1, che si lega alla P-selectina, e GP IIb/IIIa, che si lega a ICAM-1 tramite la formazione di ponti di fibrinogeno.¹⁵² Inoltre, possono essere coinvolti il fattore di von Willebrand e l'integrina $\alpha_v\beta_3$.¹⁵³ Queste piastrine adese possono poi reclutare altre piastrine per formare microtrombi all'interno dei microvasi o per svolgere le funzioni di una matrice a cui possano aderire i leucociti. Tra le molecole di adesione che mediano l'interazione piastrina-leucocita vi sono P-selectina, ICAM-2, GP Ib e GP IIb/IIIa sulle piastrine e PSGL-1 e MAC-1 sui leucociti^{153,154} (Fig. 2-19). In un modello miocardico di ischemia e ripercussione, con la microscopia a fluorescenza sono stati osservati *in situ* il deposito a livello microvascolare di numerosi aggregati eterotipici contenenti piastrine e anche leucociti¹⁵⁵ e l'inibizione dell'interazione piastrina-leucocita tramite tirofiban¹⁵⁴ o abciximab.¹⁵⁵ La ridotta adesione leucocitaria nei microvasi e il miglioramento del-

la funzione miocardica in fase postischemica in seguito alla somministrazione degli inibitori della GP IIb/IIIa confermano la validità dell'ipotesi di un ruolo essenziale del recettore piastrinico GP IIb/IIIa per il fibrinogeno in questo processo. Nei pazienti con infarto miocardico acuto e successo della ricanalizzazione della lesione bersaglio per via percutanea, la somministrazione di abciximab insieme alla terapia standard anticoagulante e antiplastrinica ha determinato un miglioramento della perfusione miocardica e del recupero della funzione contrattile.¹⁵⁶ Le piastrine sembrano, quindi, svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo delle risposte infiammatorie associate alla ripercussione tramite interazioni endotelio-piastrine-leucociti e i dati clinici iniziali suggeriscono che l'attenuazione di questo processo determinata dalla somministrazione di inibitori della GP IIb/IIIa può veramente essere utile in ambito clinico.

La durata dell'ischemia determina l'entità del danno parenchimale e microvascolare. Nel cuore e nel cervello, periodi di ischemia fino a un massimo di 5 minuti – anche quando applicati ripetutamente, come spesso accade durante interventi endovascolari – possono effettivamente proteggere il tessuto e anche il microcircolo da danni nel corso di un successivo problema ischemico protratto.¹⁵⁷ La protezione che si ottiene con questo preconditionamento ischemico si verifica in due finestre temporali. La fase precoce o acuta si sviluppa nell'arco di ~ 10 minuti e persiste per 1-3 ore. La fase ritardata del preconditionamento si verifica dopo 12-24 ore e può protrarsi per un massimo di 3 giorni. Grazie al preconditionamento, si pensa che l'endotelio acquisisca un fenotipo protetto, che attenua a livello microvascolare le conseguenze dell'ischemia prolungata, tra cui il malfunzionamento endoteliale, l'adesione leucocitaria e il fenomeno del *no-reflow*. Non è ben definita la durata dell'intervallo di tempo dopo il quale un problema ischemico da fattore che induce preconditionamento con effetto protettivo diventa un fattore responsabile di danno tissutale e microvascolare persistente. Nel cuore e nel cervello, questo mutamento sembra verificarsi dopo 5-15 minuti di occlusione vasale in qualsiasi sede. In altri tessuti con minore richiesta basale di ossigeno e maggiore tolleranza ischemica, come la muscolatura scheletrica, sono stati riscontrati periodi molto più lunghi, fino a 40 minuti, di ischemia con effetto preconditionante per proteggere l'integrità funzionale microvascolare nel corso di una successiva, protratta ischemia.¹⁵⁸

Iperensione

Come già detto, un aumento cronico della pressione arteriosa è spesso associato a malfunzionamento endoteliale nel microcircolo. Sebbene non sia ancora stato chiaramente definito se il malfunzionamento endoteliale rappresenti la causa oppure una conseguenza dell'ipertensione, sembra comunque che contribuisca alla progressione della malattia vascolare e del danno di organi vitali correlato a ipertensione.^{52,159-161} Pertanto, l'aumento delle resistenze vascolari periferiche è uno dei caratteri distintivi dell'ipertensione. Nei modelli animali di ipertensione e nei pazienti ipertesi si osservano costantemente alterazioni strutturali nelle arterie di bassa resistenza e nelle arteriole, incluso il rimodellamento ipertrofico concentrico delle pareti vasali associato a un aumento dell'area della sezione trasversale della tonaca media e del rapporto tra media e diametro del lume. L'equilibrio tra fattori endoteliali vasodilatatori, come NO e prostaciclina, e fattori vasostrittivi, come endotelina e

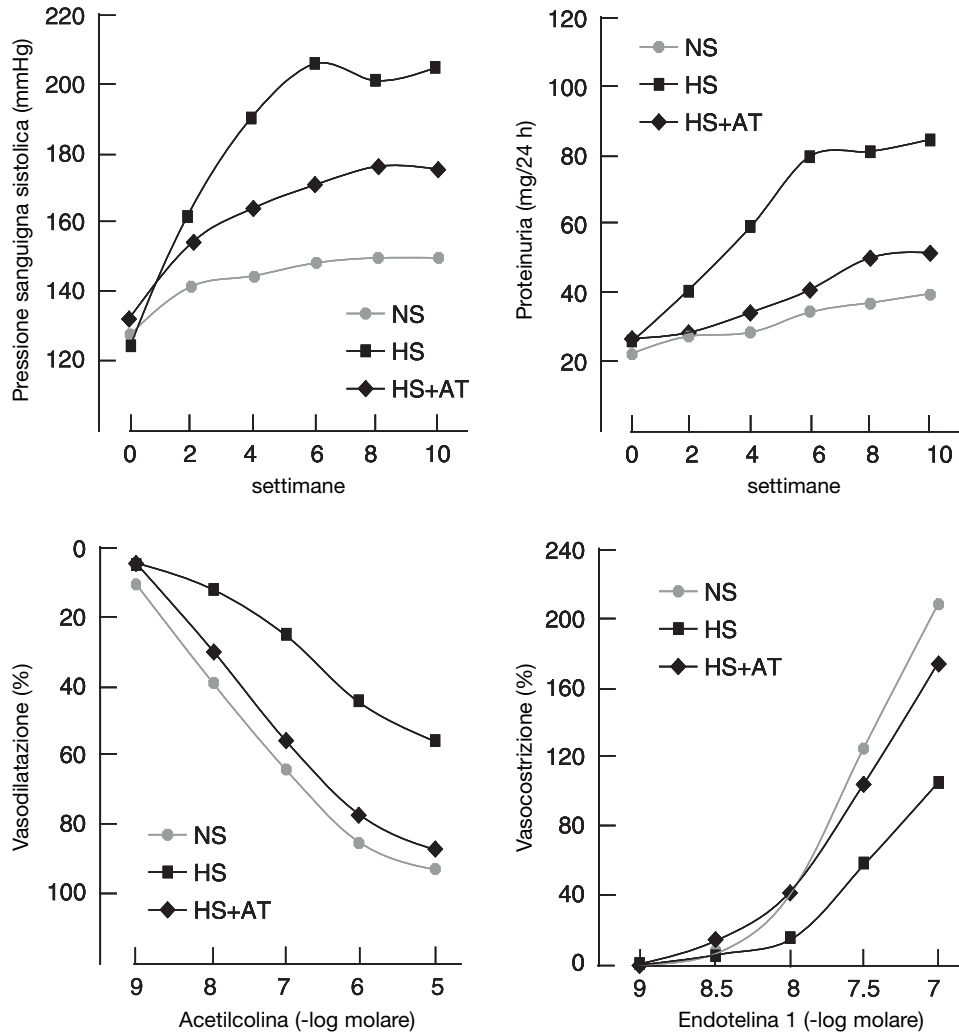


FIGURA 2-20. La figura mostra lo sviluppo di ipertensione arteriosa e di danno d'organo che si manifesta con proteinuria in ratti dopo 10 settimane di dieta ricca di sale rispetto a una dieta normosodica. I due grafici in alto mostrano le variazioni di pressione e il danno d'organo in ratti trattati con dieta ricca di sale (HS) ed ipersodica+atorvastatina (HS+AT) I due grafici in basso rappresentano la risposta di preparati istologici di aorta alla vasodilatazione indotta da acetilcolina endotelio-dipendente (*sinistra*) e alla vasoconstrizione (*destra*) indotta dall'endotelina nei ratti in dieta ipersodica e sviluppo di ipertensione. Il trattamento con atorvastatina determina un netto miglioramento della disfunzione vascolare a dimostrazione di un chiaro effetto pleiotropico. (Adattata da Zhou MS, Jaimes EA, Raj L. Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress. *Hypertension*. 2004;44:184-190.)

angiotensina II, sembra disturbato in presenza di ipertensione (Fig. 2-20), che determina non solo il tono arterioso, ma anche il rimodellamento vascolare attraverso la modulazione a livello vascolare della crescita delle SCM e della produzione di ECM.

In conclusione, meccanismi vasodilatatori microvascolari possono compensare gli effetti delle stenosi a monte.^{162,163} Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti il malfunzionamento endoteliale, e quindi microvascolare, limita questa risposta compensatoria microvascolare. Inoltre, il malfunzionamento endoteliale può anche favorire processi aterosclerotici e accrescere la risposta infiammatoria dopo ischemia e riperfusione. I nuovi trattamenti dovranno essere specificamente mirati a risolvere il malfunzionamento endoteliale microvascolare per accentuare i benefici a lungo termine degli interventi endovascolari. Gli effetti positivi delle statine che migliorano l'esito del paziente al di là dei loro effetti di abbassamento del colesterolo tramite il recupero della funzione endoteliale esemplificano questo principio.

BIBLIOGRAFIA

- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34:48-55.
- Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:459-474.
- Siebes M, Chamuleau SA, Meuwissen M, et al. Influence of hemodynamic conditions on fractional flow reserve: parametric analysis of underlying model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H1462-H1470.
- Poiseuille JLM. Recherches sur la force du coeur aortique. Dissertation, École Polytechnique 1828.
- Poiseuille JLM. Recherches sur les causes du mouvement du sang dans les veins. *J Physiol Exp Pathol*. 1830;10:277-295.
- Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P. Design principles of vascular beds. *Circ Res*. 1995;77:1017-1023.
- Renkin EM. Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of Physiology*, section 2: *The Cardiovascular System*, vol IV, *Microcirculation*, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1984:627-687.
- Chilian WM, Eastham CL, Marcus ML. Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle. *Am J Physiol*. 1986;251:H779-H788.
- Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, et al. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol*. 1989;256:H383-H390.
- Bech GJ, de Bruyne B, Akasaka T, et al. Coronary pressure and FFR predict long-term outcome after PTCA. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2001;4:67-76.

11. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1122–1124.
12. Goldstein RA, Kirkeeide RL, Demer LL, et al. Relation between geometric dimensions of coronary artery stenoses and myocardial perfusion reserve in man. *J Clin Invest.* 1987;79:1473–1478.
13. Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J.* 1964;37:18–23.
14. Schaper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res.* 1999;43:835–837.
15. Scholz D, Ito W, Fleming I, et al. Ultrastructure and molecular histology of rabbit hindlimb collateral artery growth (arteriogenesis). *Virchows Arch.* 2000;436:257–270.
16. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, et al. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation.* 2003;107:2507–2511.
17. Baroldi G, Mantero O, Scomazzoni G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res.* 1956;4:223–229.
18. Flameng W, Schwarz F, Schaper W. Coronary collaterals in the canine heart: development and functional significance. *Am Heart J.* 1979;97:70–77.
19. Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiology.* 1967;51:321–335.
20. Nilius B, Eggermont J, Voets T, et al. Volume-activated Cl⁻ channels. *Gen Pharmacol.* 27:1131–1140, 1996.
21. Arras M, Ito WD, Scholz D, et al. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. *J Clin Invest* 101:40–50, 1998.
22. Hoefler IE, Grundmann S, van Royen N, et al. Leukocyte subpopulations and arteriogenesis: specific role of monocytes, lymphocytes and granulocytes. *Atherosclerosis.* 2005;181:285–293.
23. Hoefler IE, van Royen N, Rectenwald JE, et al. Arteriogenesis proceeds via ICAM-1/Mac-1-mediated mechanisms. *Circ Res.* 2004;94:1179–1185.
24. Tyagi SC, Kumar S, Cassatt S, et al. Temporal expression of extracellular matrix metalloproteinases and tissue plasminogen activator in the development of collateral vessels in the canine model of coronary occlusion. *Can J Physiol Pharmacol.* 1996;74:983–995.
25. Schirmer SH, Buschmann IR, Jost MM, et al. Differential effects of MCP-1 and leptin on collateral flow and arteriogenesis. *Cardiovasc Res.* 2004; 64(2):356–364.
26. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med.* 2000;6:389–395.
27. Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis). *J Pathol.* 2000;190:338–342.
28. Jung O, Schreiber JG, Geiger H, et al. gp91phox-containing NADPH oxidase mediates endothelial dysfunction in renovascular hypertension. *Circulation.* 2004;109:1795–1801.
29. Ono Y, Ono H, Matsuoka H, et al. Apoptosis, coronary arterial remodeling, and myocardial infarction after nitric oxide inhibition in SHR. *Hypertension.* 1999;34:609–616.
30. Scuteri A, Manolio TA, Marino EK, et al. Prevalence of specific variant carotid geometric patterns and incidence of cardiovascular events in older persons. The Cardiovascular Health Study (CHS E-131). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:187–193.
31. Boutouyrie P, Germain DP, Fiessinger JN, et al. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Circulation.* 2004;109:1530–1535.
32. Levy BI, Tedgui A. *Biology of the Arterial Wall.* Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1999.
33. Levy BI. Mechanics of the large artery vascular wall. *Pathol Biol (Paris).* 1999;47:634–640.
34. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1289–1295.
35. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:275–281.
36. van den Berkmortel FW, van der Steen M, Hoogenboom H, et al. Progressive arterial wall stiffening in patients with increasing diastolic blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2001; 15:685–691.
37. Tajaddini A, Kilpatrick DL, Schoenhagen P, et al. Impact of age and hyperglycemia on the mechanical behavior of intact human coronary arteries: an ex vivo intravascular ultrasound study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H250–H255.
38. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2001;14:91–97.
39. Safar ME, Henry O, Meaume S. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002;11:295–298.
40. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864–2869.
41. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236–1241.
42. Laurent S. Arterial stiffness: intermediate or surrogate endpoint for cardiovascular events? *Eur Heart J.* 2005;26:1152–1154.
43. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit.* 2004;9:115–121.
44. Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *Am J Hypertens.* 2004;17:1059–1067.
45. Giannattasio C, Failla M, Emanuelli G, et al. Local effects of atherosclerotic plaque on arterial distensibility. *Hypertension.* 2001;38:1177–1180.
46. Shaw JA, Kingwell BA, Walton AS, et al. Determinants of coronary artery compliance in subjects with and without angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1637–1643.
47. Holzapfel GA, Sommer G, Regitnig P. Anisotropic mechanical properties of tissue components in human atherosclerotic plaques. *J Biomech Eng.* 2004;126:657–665.
48. de Korte CL, van der Steen AF. Intravascular ultrasound elastography: an overview. *Ultrasonics.* 2002;40:859–865.
49. de Korte CL, Schaar JA, Mastik F, et al. Intravascular elastography: from bench to bedside. *J Intervent Cardiol.* 2003;16:253–259.
50. Ramnarine KV, Hartshorne T, Sensier Y, et al. Tissue Doppler imaging of carotid plaque wall motion: a pilot study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2003;1:17.
51. Baldewing RA, Schaar JA, de Korte CL, et al. Intravascular ultrasound elastography: a clinician's tool for assessing vulnerability and material composition of plaques. *Stud Health Technol Inform.* 2005;113:75–96.
52. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation.* 2001;104:735–740.
53. Wiedeman MP, Tuma RF, Mayrovitz HN. Defining the precapillary sphincter. *Microvasc Res.* 1976;12:71–75.
54. Wiedeman MP. Architecture. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of Physiology*, section 2: *The Cardiovascular System*, vol IV, *Microcirculation*, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1984:11–40.
55. Podesser BK, Neumann F, Neumann M, et al. Outer radius-wall thickness ratio, a post-mortem quantitative histology in human coronary arteries. *Acta Anat (Basel).* 1998;163:63–68.
56. Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Structural adaptation of vascular networks: role of the pressure response. *Hypertension.* 2001;38:1476–1479.
57. Pries AR, Secomb TW. Structural adaptation of microvascular networks and development of hypertension. *Microcirculation.* 2002;9:305–314.
58. Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Remodeling of blood vessels: responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli. *Hypertension.* 2005;46:726–731.
59. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res.* 1996;32:668–678.
60. Simionescu M, Simionescu N. Ultrastructure of the microvascular wall: functional correlations. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of Physiology*, section 2: *The Cardiovascular System*, vol IV, *Microcirculation*, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1984:41–101.
61. le Noble F, Fleury V, Pries A, et al. Control of arterial branching morphogenesis in embryogenesis: go with the flow. *Cardiovasc Res.* 2005;65:619–628.
62. Eichmann A, Yuan L, Moyon D, et al. Vascular development: from precursor cells to branched arterial and venous networks. *Int J Dev Biol.* 2005;49:259–267.
63. Zakrzewicz A, Secomb TW, Pries AR. Angioadaptation: keeping the vascular system in shape. *News Physiol Sci.* 2002;17:197–201.
64. Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Structural adaptation of microvascular networks: functional roles of adaptive responses. *Am J Physiol.* 2001;281:H1015–H1025.
65. Bongrazio M, Baumann C, Zakrzewicz A, et al. Evidence for modulation of genes involved in vascular adaptation by prolonged exposure of endothelial cells to shear stress. *Cardiovasc Res.* 2000;47:384–393.
66. Sun D, Huang A, Koller A, et al. Adaptation of flow-induced dilation of arterioles to daily exercise. *Microvasc Res.* 1998;56:54–61.
67. Monos E, Lorant M, Feher E. Mechanisms of vascular adaptation to long-term orthostatic gravitational loading. *J Gravit Physiol.* 1997;4:39–40.
68. Unthank JL, Nixon JC, Lash JM. Early adaptations in collateral and microvascular resistances after ligation of the rat femoral artery. *J Appl Physiol.* 1995;79:73–82.
69. Fillinger MF, Cronenwett JL, Besso S, et al. Vein adaptation to the hemodynamic environment of infrainguinal grafts. *J Vasc Surg.* 1994;19:970–978.
70. Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P. Structure and hemodynamics of microvascular networks: heterogeneity and correlations. *Am J Physiol.* 1995;269:H1713–H1722.
71. Bevan JA. Shear stress, the endothelium and the balance between flow-induced contraction and dilation in animals and man. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1997;17:248–256.
72. Papadaki M, Eskin SG. Effects of fluid shear stress on gene regulation of vascular cells. *Biotechnol Prog.* 1997;13:209–221.
73. Mulvany MJ. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci.* 2002;17:105–109.
74. Buus CL, Pourageaud F, Fazzi GE, et al. Smooth muscle cell changes during flow-related remodeling of rat mesenteric resistance arteries. *Circ Res.* 2001;89:180–186.
75. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, et al. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol.* 1989;256:H126–H131.
76. Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, et al. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:265–268.
77. Price RJ, Skalak TC. Circumferential wall stress as a mechanism for arterial rarefaction and proliferation in a network model. *Microvasc Res.* 1994;47:188–202.
78. Pries AR, Secomb TW. Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(6):H2657–H2664.
79. Baumbach GL, Dobrin PB, Hart MN, et al. Mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Circ Res.* 1988;61:56–64.
80. Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension.* 1989;13:968–972.
81. Baumbach GL, Ghoneim S. Vascular remodeling in hypertension. *Scanning Microsc.* 1993;7:137–143.
82. Baumbach GL, Hajdu MA. Mechanics and composition of cerebral arterioles in renal and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1993;21:816–826.
83. Baumbach GL, Sigmund CD, Faraci FM. Cerebral arteriolar structure in mice overexpressing human renin and angiotensinogen. *Hypertension.* 2003;41:50–55.
84. Hajdu MA, Baumbach GL. Mechanics of large and small cerebral arteries in chronic hypertension. *Am J Physiol.* 1994;266:H1027–H1033.
85. Skalak R, Chen PH, Chien S. Effect of hematocrit and rouleaux on apparent viscosity in capillaries. *Biorheology.* 1972;9:67–82.
86. Chien S. Biophysical behaviour of red cells in suspensions. In: Surgenor DMN, ed. *The Red Blood Cell*. Vol II. New York: Academic Press, 1975:1031–1133.
87. Cokelet GR. The rheology of human blood. In: Fung YC, Perrone N, Anliker M, eds. *Biomechanics: Its Foundations and Objectives*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1972:64–103.
88. Cokelet GR, Goldsmith HL. Decreased hydrodynamic resistance in the two-phase flow of blood through small vertical tubes at low flow rates. *Circ Res.* 1991;68:1–17.

89. Alonso C, Pries AR, Gaetgens P. Time-dependent rheological behaviour of blood flow at low shear in narrow horizontal tubes. *Biorheology*. 1989;26:229–246.
90. Alonso C, Pries AR, Gaetgens P. Time-dependent rheological behaviour of blood at low shear in narrow vertical tubes. *Am J Physiol*. 1993;265:H553–H561.
91. Fahraeus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *Am J Physiol*. 1931;96:562–568.
92. Pries AR, Neuhaus D, Gaetgens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *Am J Physiol*. 1992;263:H1770–H1778.
93. Secomb TW, Skalak R, Özkaya N, et al. Flow of axisymmetric red blood cells in narrow capillaries. *J Fluid Mech*. 1986;163:405–423.
94. Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000;440:653–666.
95. Pries AR, Secomb TW, Gessner T, et al. Resistance to blood flow in microvessels *in vivo*. *Circ Res*. 1994;75:904–915.
96. Pries AR, Secomb TW, Jacobs H, et al. Microvascular blood flow resistance: role of endothelial surface layer. *Am J Physiol*. 1997;273:H2272–H2279.
97. Duling BR, Desjardins C. Capillary hematocrit—what does it mean? *Neuro Physiol Sci*. 1987;2:66–69.
98. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res*. 1996;79:581–589.
99. van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, et al. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H2848–H2856.
100. Henry, CBS, Duling, BR. Hyaluronidase treatment suggests a role for cell surface hyaluronan in determining vascular permeability [abstract]. *FASEB J*. 1998;12(4, pt 1):no.139.
101. Pries AR, Secomb TW, Sperandio M, et al. Blood flow resistance during hemodilution: effect of plasma composition. *Cardiovasc Res*. 1998;37:225–235.
102. Damiano ER. The effect of the endothelial-cell glycocalyx on the motion of red blood cells through capillaries. *Microvasc Res*. 1998;55:77–91.
103. Secomb TW, Hsu R, Pries AR. A model for red blood cell motion in glycocalyx-lined capillaries. *Am J Physiol*. 1998;274:H1016–H1022.
104. Secomb TW, Hsu R, Pries AR. Motion of red blood cells in a capillary with an endothelial surface layer: effect of flow velocity. *Am J Physiol*. 2001;281:H629–H636.
105. Secomb TW, Hsu R, Pries AR. Effect of endothelial glycocalyx on oxygen transport from capillaries to tissue: a theoretical model [abstract]. *FASEB J*. 1999;13:A25.
106. Secomb TW, Hsu R, Pries AR. Effect of the endothelial surface layer on transmission of fluid shear stress to endothelial cells. *Biorheology*. 2001;38:143–150.
107. Vogel J, Sperandio M, Pries AR, et al. Influence of the endothelial glycocalyx on cerebral blood flow in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:1571–1578.
108. Thi MM, Tarbell JM, Weinbaum S, et al. The role of the glycocalyx in reorganization of the actin cytoskeleton under fluid shear stress: a “bumper-car” model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:16483–16488.
109. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H2151–H2823.
110. Zhao Y, Chien S, Weinbaum S. Dynamic contact forces on leukocyte microvilli and their penetration of the endothelial glycocalyx. *Biophys J*. 2001;80:1124–1140.
111. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol*. 2001;280:H1051–H1057.
112. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*. 2000;101:1500–1502.
113. Rehm M, Zahler S, Lotsch M, et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology*. 2004;100:1211–1223.
114. Chilian WM, Layne SM, Eastham CL, et al. Heterogeneous microvascular coronary alpha-adrenergic vasoconstriction. *Mol Cell*. 1989;4:376–388.
115. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system, part 2—clinical physiology. *Crit Care*. 2004;8:15–23.
116. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system, part 1—receptor physiology. *Crit Care*. 2003;7:427–434.
117. Houben AJ, van der Zander K, de Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:411–419.
118. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:336–341.
119. Ahluwalia A, Hobbs AJ. Endothelium-derived C-type natriuretic peptide: more than just a hyperpolarizing factor. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:162–167.
120. Davis MJ. Myogenic response gradient in an arteriolar network. *Am J Physiol*. 1993;264:H2168–H2179.
121. Liao JC, Kuo L. Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *Am J Physiol*. 1997;272:H1571–H1581.
122. Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, et al. Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc Res*. 1995;29:585–596.
123. de Wit C, Bolz SS, Pohl U. Interaction of endothelial autacoids in microvascular control. *Z Kardiol*. 2000;89(suppl 9):IX/113–IX/116.
124. Niluis B, Droogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium. *Physiol Rev*. 2001;81:1415–1459.
125. Fulton D, Gratton JP, Sessa WC. Post-translational control of endothelial nitric oxide synthase: why isn't calcium/calmodulin enough? *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:818–824.
126. Boo YC, Jo H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;285:C499–C508.
127. Habazettl H, Vollmar B, Christ M, et al. Heterogeneous microvascular coronary vasodilation by adenosine and nitroglycerin in dogs. *J Appl Physiol*. 1994;76:1951–1960.
128. Pohl U, de Wit C, Gloe T. Large arterioles in the control of blood flow: role of endothelium-dependent dilation. *Acta Physiol Scand*. 2000;168:505–510.
129. de Wit C, Roos F, Bolz SS, et al. Impaired conduction of vasodilation along arterioles in connexin40-deficient mice. *Circ Res*. 2000;86:649–655.
130. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth*. 2004;93:105–113.
131. Lavallee M, Takamura M, Parent R, et al. Crosstalk between endothelin and nitric oxide in the control of vascular tone. *Heart Fail Rev*. 2001;6:265–276.
132. Kawashima S. The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis. *Endothelium*. 2004;11:99–107.
133. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:233–246.
134. Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med*. 2005;26:33–65.
135. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:7–17.
136. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation*. 2004;109:568–572.
137. Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:179–194.
138. Kubes P, Kerfoot SM. Leukocyte recruitment in the microcirculation: the rolling paradigm revisited. *Neuro Physiol Sci*. 2001;16:76–80.
139. Kubes P. The complexities of leukocyte recruitment. *Semin Immunol*. 2002;14:65–72.
140. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003;9:263–268.
141. Springer TA, Wang JH. The three-dimensional structure of integrins and their ligands, and conformational regulation of cell adhesion. *Adv Protein Chem*. 2004;68:29–63.
142. Weinmann P, Scharffetter-Kochanek K, Forlow SB, et al. A role for apoptosis in the control of neutrophil homeostasis in the circulation: insights from CD18-deficient mice. *Blood*. 2003;101:739–746.
143. Paterson RL, Galley HF, Webster NR. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor-kappa B activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:2574–2578.
144. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth*. 2003;90:221–232.
145. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary No-reflow Phenomenon. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005;7:75–80.
146. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:9–18.
147. Reffelmann T, Kloner RA. Microvascular alterations after temporary coronary artery occlusion: the no-reflow phenomenon. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004;9:163–172.
148. Reffelmann T, Kloner RA. The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart*. 2002;87:162–168.
149. Kupatt C, Habazettl H, Goedecke A, et al. Tumor necrosis factor-alpha contributes to ischemia- and reperfusion-induced endothelial activation in isolated hearts. *Circ Res*. 1999;84:392–400.
150. Baxter GE. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia-reperfusion injury: time to move on. *Basic Res Cardiol*. 2002;97:268–275.
151. Kupatt C, Wichels R, Deiss M, et al. Retroinfusion of NFkappaB decoy oligonucleotide extends cardioprotection achieved by CD18 inhibition in a preclinical study of myocardial ischemia and retroinfusion in pigs. *Gene Ther*. 2002;9:518–526.
152. Habazettl H, Hanusch P, Kupatt C. Effects of endothelium/leukocytes/platelet interaction on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Z Kardiol*. 2000;89(suppl 9):IX/92–IX/95.
153. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res*. 2004;61:498–511.
154. Kupatt C, Wichels R, Horstkotte J, et al. Molecular mechanisms of platelet-mediated leukocyte recruitment during myocardial reperfusion. *J Leukoc Biol*. 2002;72:455–461.
155. Kupatt C, Habazettl H, Hanusch P, et al. c7E3F8 reduces posts ischemic leukocyte-thrombocyte interaction mediated by fibrinogen. Implications for myocardial reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2226–2232.
156. Neumann FJ, Blasin R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:2695–2701.
157. Dayton C, Yamaguchi T, Warren A, et al. Ischemic preconditioning prevents posts ischemic arteriolar, capillary, and postcapillary venular dysfunction: signaling pathways mediating the adaptive metamorphosis to a protected phenotype in preconditioned endothelium. *Microcirculation*. 2002;9:73–89.
158. Wang WZ, Fang XH, Stephenson LL, et al. NOS upregulation attenuates vascular endothelial dysfunction in the late phase of ischemic preconditioning in skeletal muscle. *J Orthop Res*. 2004;22:578–585.
159. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3591–3605.
160. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159–165.
161. Zhou MS, Jaimes EA, Raji L. Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress. *Hypertension*. 2004;44:186–190.
162. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, et al. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:328–334.
163. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2001;87:136–141.