

# Circolo coronarico ed ischemia miocardica

Enrico Hoffmann, Rocco Scalfani

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Palermo

**Key words:**  
Coronary vessel;  
Ischemic heart disease;  
Pathophysiology.

**In this review concerning the relationship between coronary circulation and myocardial ischemia, the authors focus on the factors influencing myocardial oxygen demand and supply, through the evaluation of the determinants of myocardial oxygen consumption and coronary flow regulation.**

**The concepts of coronary flow reserve and endothelial control, the latter being probably a link among vasoconstriction, thrombosis and inflammation in the genesis of acute ischemic syndromes, have been particularly investigated. Moreover, the hemodynamic effects of coronary artery stenoses have been shortly mentioned.**

**The complex mechanisms involved in the regulation of coronary artery tone and flow and the evolution of atherosclerotic plaques are clinically expressed in the so-called "ischemic cascade" leading from local ischemia to chest pain.**

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 7-12)

Per la corrispondenza:

Prof. Enrico Hoffmann

Via Stesicoro, 4  
90151 Palermo  
E-mail: hoffmann@unipa.it

## Introduzione

Le nuove acquisizioni in materia di cardiopatia ischemica, sia in campo fisiopatologico che terapeutico, rimandano sempre, alla fine, all'importanza della conoscenza delle basi della circolazione arteriosa coronarica. Il cambiamento "moderno" di prospettiva, che vede il ruolo dell'endotelio fondamentale nella genesi delle sindromi ischemiche, non fa che arricchire le passate acquisizioni. Siccome, citando Orwell, "chi controlla il passato controlla il futuro", faremo una rassegna delle correlazioni acquisite riguardo al rapporto tra circolo coronarico ed ischemia miocardica, arricchendola quando possibile delle nuove ipotesi.

## Determinanti del consumo di ossigeno miocardico

Il cuore è un organo aerobico, che può ricavare l'energia necessaria in modo quasi esclusivo tramite l'ossidazione dei substrati energetici. Il suo rifornimento di ossigeno avviene tramite il flusso arterioso fornito dalle coronarie<sup>1</sup>. La sua estrazione di ossigeno anche in condizioni di riposo è molto vicina ai valori massimali; l'aumento richiesto in condizioni fisiologiche può quindi avvenire quasi esclusivamente tramite l'incremento di flusso (Tab. I).

**Tabella I.** Estrazione di ossigeno a riposo e durante attività fisica in condizioni fisiologiche.

Condizioni fisiologiche	Consumo di ossigeno (vol/min/100 g)	Estrazione di ossigeno (%)
Riposo	8-10	70
Attività fisica	40-60	80

I determinanti del consumo di ossigeno assumono quindi un'importanza fondamentale e meritano una trattazione attenta.

Uno dei parametri fondamentali nell'influenzare il consumo di ossigeno è la tensione parietale. Tale acquisizione è nota sin dal 1915, e precedentemente intuita già da Starling. È stata ben dimostrata la correlazione lineare positiva tra il consumo di ossigeno e l'area sottesa dalla curva pressione-volume<sup>2</sup>.

Un altro fattore che influenza il consumo di ossigeno è senz'altro la gittata sistolica, anche se in misura nettamente inferiore alla tensione parietale<sup>3-5</sup>.

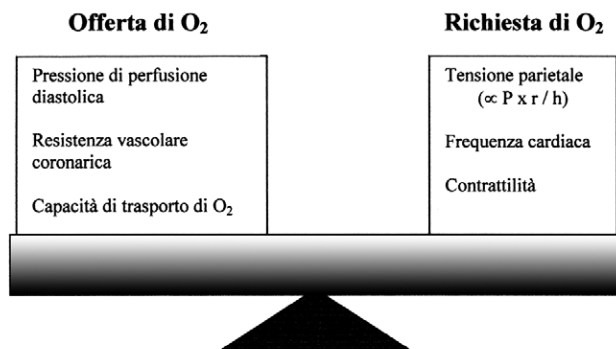
La frequenza cardiaca ha uno scarso effetto diretto, ma incrementa lo sviluppo di tensione parietale per unità di tempo, quindi il consumo di ossigeno.

Altro determinante fondamentale è la contrattilità miocardica. Uno stimolo inotropo modifica due parametri diversi che agiscono in modo contrapposto sul consumo di ossigeno. Da un lato la riduzione della di-

mensione della camera cardiaca riduce il consumo di ossigeno, mentre l'aumento della contrattilità agisce incrementando il consumo di ossigeno<sup>1</sup>. In assenza di insufficienza cardiaca, nella quale la meccanica della contrazione è profondamente modificata, uno stimolo inotropo ha un effetto netto di incremento sul consumo di ossigeno miocardico. È verosimile che tale aumento di consumo di ossigeno risulti dal migliore accoppiamento eccitazione-contrazione<sup>4</sup>.

### Regolazione del flusso coronarico

Dopo avere esaminato i determinanti del consumo di ossigeno che condizionano la domanda, il passo successivo di gran lunga più complesso è analizzare le condizioni che favoriscono l'apporto di ossigeno attraverso i meccanismi di regolazione del flusso coronarico (Fig. 1).



**Figura 1.** Principali determinanti della domanda e dell'apporto di ossigeno (O<sub>2</sub>). Le resistenze vascolari coronariche sono determinate dalla compressione esterna, regolazione intrinseca a sua volta condizionata dal rilascio di metaboliti locali, dai fattori endoteliali e dall'effetto dell'inervazione ortosimpatica e parasimpatica. *h* = spessore di parete; *P* = pressione sistolica del ventricolo sinistro; *r* = raggio del ventricolo sinistro.

Il flusso coronarico può essere usualmente aumentato dai livelli di riposo per iperemia reattiva dopo transitoria occlusione arteriosa, esercizio, pacing, iniezione di sostanze vasodilatatrici come il dipiridamolo ovvero mezzi di contrasto iodati.

Se lo stimolo produce una massima vasodilatazione coronarica, l'incremento del flusso al di sopra dei livelli di riposo sarà massimale. Questo aumento di flusso va sotto il nome di "riserva vascolare coronarica" che rappresenta pertanto la capacità del letto vascolare di ridurre le proprie resistenze e si esaurisce nel momento in cui viene raggiunta la massima vasodilatazione<sup>6-8</sup>.

Il miglior modo per descrivere il concetto di riserva vascolare coronarica avviene attraverso il diagramma flusso-pressione elaborato da Mosher et al.<sup>9</sup> nei loro studi sul sistema di autoregolazione coronarica. Il modello sperimentale prevede la cannulazione selettiva del tronco comune della coronaria sinistra allo scopo di

modificare la pressione coronarica senza modificare la pressione aortica. In tal modo, senza variare il lavoro del ventricolo sinistro ed il consumo di ossigeno, il flusso coronarico può essere studiato variando la pressione di perfusione di base e dopo massima vasodilatazione.

La curva flusso-pressione, quando le arterie hanno un tono normale, per pressioni medie che vanno da 70 a 100 mmHg ha un andamento rettilineo con una leggera tendenza a salire che esprime solo piccole variazioni di flusso al variare della pressione entro questo range. Questo fenomeno che va sotto il nome di "autoregolazione" esprime la capacità che ha il cuore di mantenere costante la perfusione coronarica a variazioni di pressione medie da 70 a 100 mmHg (Fig. 2A).

Al di sotto del limite inferiore del range di autoregolazione il flusso decresce marcatamente quando la pressione di perfusione è più bassa ed aumenta consistentemente quando la pressione di perfusione è aumentata.

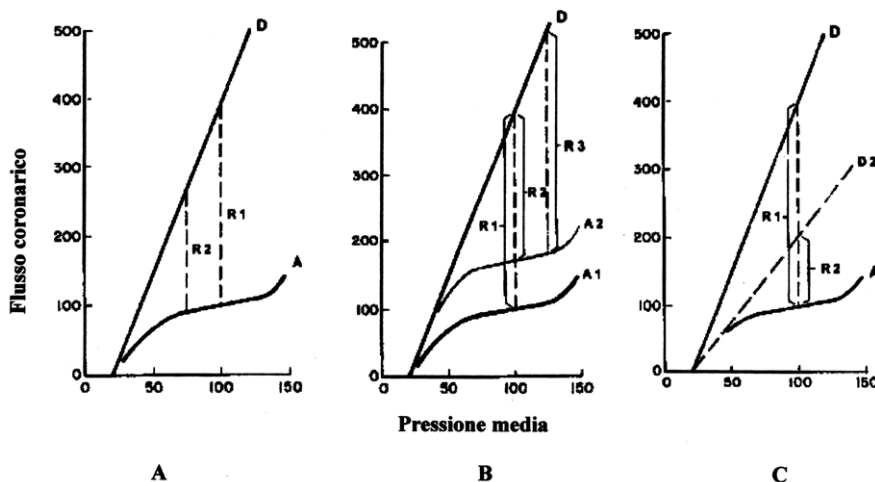
In condizioni di anemia, ipertrofia ventricolare sinistra o aumentata contrattilità la curva di autoregolazione sarà su un livello più elevato rispetto al normale, mentre la capacità di vasodilatazione massima non varierà; in queste condizioni pertanto la riserva vascolare coronarica risulterà ridotta. In presenza di ipertensione arteriosa, invece, per via della più alta pressione di perfusione, la riserva coronarica potrà essere di nuovo normale<sup>10</sup> (Fig. 2B).

Il flusso di riserva coronarica, infine, può essere ridotto se la massima vasodilatazione ottenibile è inferiore rispetto al normale come avviene nella malattia coronarica dei piccoli e grandi vasi, in caso di aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro, nella tachicardia o a seguito di un marcato aumento della contrattilità<sup>11</sup> (Fig. 2C).

In condizioni di aumentata richiesta di ossigeno, la mancata vasodilatazione, al di sotto dei valori normali, condurrà allo sviluppo di ischemia miocardica (Fig. 3).

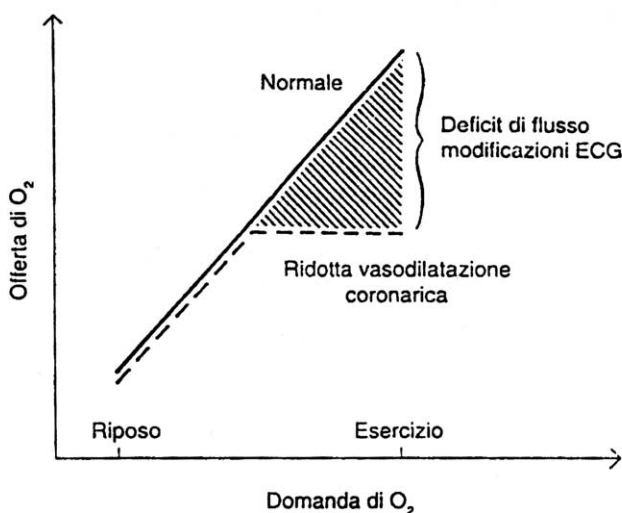
Il flusso arterioso coronarico ha il suo massimo durante la diastole. In questa fase, a valvole chiuse la pressione aortica si trasmette alle arterie epicardiche che si comportano come vasi di capacitance offrendo scarsa resistenza, almeno in condizioni fisiologiche. La dilatazione dei seni di Valsalva e dell'arco aortico fornisce durante tutta la diastole un flusso relativamente costante alle arterie coronarie. Dalle arterie epicardiche si dipartono ad angolo retto altre arterie che corrispondono ai vasi di resistenza e che sono responsabili della caduta di pressione all'interno del circolo coronarico. Come avviene in ogni circolo idraulico, anche il circolo coronarico risponde alle leggi dell'idrodinamica in cui il flusso è regolato dal rapporto che si determina tra la pressione di perfusione (differenza tra il valore di pressione esistente in aorta e nel seno venoso coronarico) e la resistenza opposta al sistema stesso.

La resistenza vascolare è a sua volta dipendente da diversi meccanismi di controllo: il metabolismo miocardico (controllo metabolico), il controllo endoteliale,



**Figura 2.** A: diagramma della relazione flusso-pressione nel ventricolo sinistro normale durante autoregolazione (A) e massima vasodilatazione (D).  $R_1$  ed  $R_2$  rappresentano il flusso di riserva vascolare coronarica per pressioni medie che vanno da 70 a 100 mmHg, a pressione aortica e frequenza costante. B: diagramma di relazione flusso-pressione che mostra le curve di autoregolazione nel ventricolo sinistro normale ( $A_1$ ) e in un soggetto con anemia, aumentata contrattilità o ipertrofia ( $A_2$ ). In considerazione del fatto che la massima vasodilatazione ottenibile è uguale in entrambi i ventricoli, il flusso di riserva del ventricolo normale ( $R_1$ ) risulterà maggiore rispetto a quello non normale ( $R_2$ ). In presenza comunque di ipertensione arteriosa il flusso di riserva, a causa dell'alta pressione di perfusione, può essere normale o addirittura aumentato ( $R_3$ ). C: diagramma di relazione flusso-pressione in condizioni di autoregolazione (A) e massima vasodilatazione nel cuore normale (D) e in un cuore con ridotta capacità di vasodilatazione ( $D_2$ ). La riserva coronarica, a qualunque pressione, risulterà maggiore nel cuore normale ( $R_1$ ) rispetto al cuore con resistenze vascolari aumentate ( $R_2$ ).

**La legge della domanda e dell'offerta**



**Figura 3.** Legge della domanda e dell'offerta dell'ossigeno ( $O_2$ ). La zona tratteggiata corrisponde all'ischemia clinica (vedi testo).

l'autoregolazione, il controllo miogeno e le forze compressive extravascolari. La compromissione di uno o più di questi meccanismi può contribuire allo sviluppo di ischemia miocardica.

**Regolazione metabolica.** Il flusso coronarico è strettamente correlato con il consumo di ossigeno. Questa associazione è fondamentale, in quanto, come già ricordato, l'incremento di flusso è il solo metodo per soddisfare le maggiori richieste metaboliche, essendo l'estrazione di ossigeno già massimale (Tab. I). La correlazione è tanto stretta che le modifiche del tono vasale avvengono in meno di 1 s<sup>12</sup>. Il legame tra il consumo di ossigeno e il

flusso è stato ampiamente studiato e sono state formulate nel corso degli anni numerose ipotesi e numerosi mediatori ritenuti responsabili. Quello attorno a cui è stata da più tempo centrata l'attenzione è l'adenosina.

Tale sostanza, prodotto di degradazione della molecola di adenosina trifosfato, si accumula quando l'utilizzazione di fosfati ad alta energia supera la capacità del miocardio di rigenerarli tramite la fosforilazione ossidativa. L'adenosina è un potente vasodilatatore e si ritrova in misura significativamente aumentata nel fluido interstiziale o venoso del seno coronarico in seguito ad incremento del flusso miocardico. Pur soddisfacendo molti parametri per essere considerata il mediatore della regolazione metabolica del flusso, la sua concentrazione non è aumentata in corso di stimolo adrenergico, quindi inotropo, e in corso di stimolazione atriale rapida<sup>13,14</sup>.

Altri fattori potenzialmente responsabili sono l'ossido nitrico e i prostanoidei.

**Controllo endoteliale.** Come già accennato nell'introduzione l'endotelio è al momento l'organo o l'apparato attorno al quale attualmente si stanno centrando gli interessi scientifici degli ultimi anni. Questo sottile strato di cellule che riveste dall'interno i vasi è passato da semplice collante delle strutture sottostanti a primo attore nei processi che regolano il tono arterioso, ma anche i processi dell'aterogenesi, la trombosi, l'infiammazione e quindi, in ultima analisi, l'ischemia miocardica.

L'endotelio sintetizza numerose sostanze con effetto vasodilatante come il fattore di rilascio endoteliale (EDRF) e la prostaciclina.

L'EDRF è stato identificato con l'ossido nitrico ovvero con un complesso sulfidrilico che lo contenga; è pro-

dotto dall'ossido nitrico-sintetasi dall'aminoacido L-arginina. La sua sintesi è stimolata, in condizioni fisiologiche dall'acetilcolina, dagli aggregati piastrinici, dall'istamina e dall'incremento dello *shear stress* che è responsabile della cosiddetta vasodilatazione mediata dal flusso. È interessante notare che anche stimoli vasocostrittori come gli agonisti alfa-adrenergici determinano il rilascio di ossido nitrico<sup>15-18</sup>.

L'effetto dell'ossido nitrico sulle arterie epicardiche è stato ampiamente testato in numerose specie animali. In vasi aterosclerotici, sia animali che umani, lo stimolo con acetilcolina si traduce in un effetto di vasocostrizione che è legato alla perdita del contributo vasodilatante dell'EDRF<sup>19</sup>.

Nonostante l'effetto fisiologico dell'acetilcolina non sia ancora stato determinato con sicurezza, la risposta allo stimolo acetilcolinico è un utile mezzo clinico per la diagnosi di disfunzione endoteliale<sup>20</sup>. Se l'effetto dell'ossido nitrico è importante nelle grosse arterie epicardiche, probabilmente è di gran lunga più importante nei vasi di resistenza<sup>21</sup>. Sembra essere stata dimostrata una secrezione basale continua dell'EDRF nei vasi di resistenza, infatti, quando si somministrano inibitori dell'ossido nitrico, il flusso a riposo si riduce del 50%. La correlazione tra alterazione endoteliale e ischemia miocardica è stata dimostrata nei pazienti con angina stabile, in cui alcuni stimoli che normalmente sono vasodilatanti, producono vasocostrizione clinicamente rilevante delle arterie aterosclerotiche<sup>22</sup>. Gli stimoli catecolaminici, che normalmente incrementano il rilascio dell'ossido nitrico, sia direttamente che in seguito all'aumento di flusso, in questi soggetti agiscono direttamente e senza forze opposte vasocostringendo le arterie interessate<sup>23</sup>.

Anche il rilascio di serotonina dagli aggregati piastrinici nei soggetti normali provoca vasodilatazione mentre nei pazienti con disfunzione endoteliale ciò provoca vasocostrizione; l'efficacia dell'aspirina nel prevenire la formazione di aggregati piastrinici potrebbe essere una delle spiegazioni dell'utilità del farmaco nelle sindromi coronariche acute. La disfunzione endoteliale a livello dei vasi di resistenza potrebbe essere il meccanismo patogenetico delle crisi di angor in pazienti con coronarie epicardiche angiograficamente normali<sup>24</sup>.

L'endotelio inoltre non produce soltanto fattori vasodilatanti ma anche vasocostrittori. Il meglio caratterizzato tra essi è l'endotelina. Questa sostanza, prodotta da una molecola di più grandi dimensioni, al contrario dell'ossido nitrico, ha un'azione che dura fino ad alcune ore dopo il suo rilascio. Sembra quindi che l'endotelina non sia correlata con le rapide variazioni del tono vascolare ma che il suo effetto sia tonico e duraturo nel tempo<sup>25</sup>. Il suo livello è significativamente aumentato in molte patologie come l'aterosclerosi, la disfunzione diastolica, l'infarto miocardico<sup>26-29</sup>. È interessante notare come i macrofagi attivati, numerosi nelle placche "attive", siano in grado di sintetizzarla. Recentemente sono stati messi a punto degli inibitori recettoriali per l'en-

dotelina che potrebbero aiutare a capire il suo ruolo nelle patologie menzionate. Riassumendo è possibile concludere che l'endotelio potrebbe essere il comune denominatore che lega la vasocostrizione, la trombosi e l'infiammazione nello sviluppo di sindromi ischemiche.

Della capacità di autoregolazione del circolo coronarico abbiamo già detto precedentemente. Il meccanismo dell'autoregolazione sembra demandare ancora una volta all'endotelio, con la produzione di ossido nitrico stimolata però da canali sensibili ai cambiamenti di pressione, ma anche ad un controllo miogeno, cioè all'attivazione di un riflesso locale che conduce alla vasocostrizione in caso di incremento di pressione e alla vasodilatazione in occasione di riduzione della pressione di perfusione.

**Forze compressive extravascolari.** Il circolo coronarico inoltre subisce delle forze di compressione dinamiche che sono sia sistoliche che diastoliche. Le forze sistoliche sono differenzialmente distribuite tra gli strati subepicardici e subendocardici. A livello del subendocardio la tensione parietale sviluppata durante la sistole è massima e si traduce in un arresto della progressione del sangue nelle arteriole e talvolta anche ad una inversione del flusso<sup>31</sup>. Questo effetto, tanto più marcato quanto maggiore è la pressione sviluppata, diventa clinicamente rilevante, ad esempio, nelle cardiomiopatie ostruttive o nella stenosi aortica. Le forze compressive diastoliche invece sono di entità molto ridotta, ma quando la pressione di perfusione coronarica scende a livelli di 50 mmHg, il flusso cessa quasi completamente<sup>32</sup>. Questo effetto è determinato esclusivamente dalle forze compressive diastoliche.

La differenza della distribuzione delle forze compressive è la spiegazione della diversa suscettibilità dello strato subendocardico rispetto a quello subepicardico all'ischemia. Il rapporto tra flusso subendocardico/flusso subepicardico di norma è intorno a 1.25:1 per la maggiore vasodilatazione delle arteriole subendocardiche secondarie al maggiore consumo di ossigeno. Quando una lesione ostruttiva riduce la pressione di perfusione il rapporto assume un valore di 0.37<sup>33</sup>.

**Effetti emodinamici della stenosi.** Il circolo coronarico può essere alterato da placche aterosclerotiche che conducono a profonde modificazioni del flusso. I determinanti di questa riduzione sono legati principalmente alle caratteristiche geometriche della placca come la sua lunghezza, l'entità, la rigidità e la presenza di trombi piastrinici sovrapposti. Esiste una formula matematica che ci consente di calcolare la caduta di pressione attraverso una stenosi<sup>34</sup>:

$$DP = (1.8 u Q)/d_{stenosi}^4 + (6.1 u Q^2)/d_{stenosi}^4$$

dove DP = variazione della pressione transtenotica; Q = flusso transtenotico; d = diametro interno della stenosi.

Il primo termine dell'equazione descrive l'attrito viscoso dei vari strati da cui è composto il fluido, il secondo

è l'energia che si perde nella trasformazione di un flusso da laminare a turbolento. A questo riguardo anche le caratteristiche geometriche della stenosi sono fondamentali in quanto i cambiamenti bruschi di angolazione, che si realizzano frequentemente nelle stenosi più serrate e in quelle complicate, producono una rapida trasformazione del flusso da laminare a turbolento con grande caduta della pressione all'interno. Quando il flusso aumenta il secondo termine dell'equazione diventa predominante in quanto cresce con andamento esponenziale.

Da notare che la riduzione della pressione attraverso una stenosi è proporzionale alla quarta potenza del raggio, quindi anche piccole variazioni del diametro interno possono condurre ad importanti cadute della pressione di perfusione a valle. La lunghezza delle stenosi in genere non influisce molto sull'emodinamica, ma in stenosi molto lunghe la dissipazione di energia per attrito e per turbolenza del flusso diventa invece predominante. L'incremento del flusso attraverso una stenosi produce un aumento del gradiente di pressione transstenotico e una riduzione della pressione di perfusione a valle. Questo si deve tradurre, per mantenere costante il flusso a valle, in una dilatazione dei vasi di resistenza poststenotici. Quando i vasi a valle si trovano nella condizione di massima vasodilatazione, la perfusione diventa pressione-dipendente. Le condizioni che aumentano le richieste di ossigeno conducono ad aumento del gradiente pressorio e a ridistribuzione del flusso dal subendocardio al subepicardio; per livelli elevati di stenosi la caduta di pressione poststenotica può condurre a collasso parziale del vaso e quindi ad aumento del grado di stenosi, creando un circolo vizioso. È opinione comune che le stenosi diventino emodinamicamente significative quando superano il 70% di riduzione del calibro di riferimento. Questo è vero solo per il flusso a riposo, il flusso massimo è già ridotto con stenosi dell'ordine del 35-40%. La possibilità di incrementare il flusso in condizioni di aumentata richiesta è invece abolita totalmente con stenosi > 90% (Fig. 4)<sup>30</sup>.

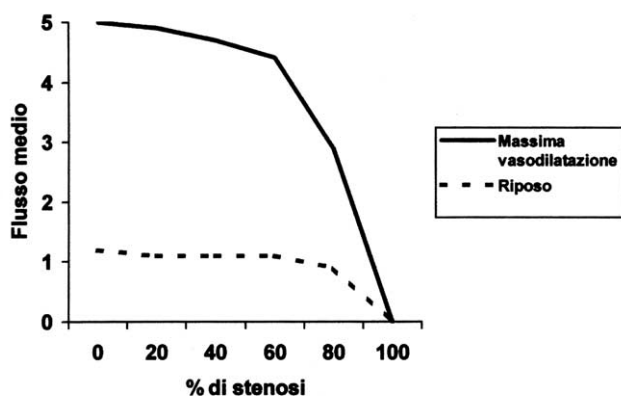


Figura 4. Relazione tra il flusso coronarico a riposo ed a seguito di aumento della frequenza cardiaca e percentuale del diametro di stenosi<sup>30</sup>.

Una transitoria interruzione del flusso coronarico è mal tollerata dal muscolo cardiaco e dà luogo alla cosiddetta "cascata ischemica". A seguito dell'ischemia locale avviene la comparsa di anomalie metaboliche con perdita di potassio e produzione di lattato in contrasto con il consumo di lattato che avviene in condizioni normali; compaiono quindi anomalie della funzione diastolica, seguite da anomalie della funzione sistolica, variazioni elettrocardiografiche ed infine l'angina pectoris che è la manifestazione clinica dell'ischemia miocardica.

Quando il flusso coronarico viene ripreso dopo una breve interruzione, tutte queste anomalie scompaiono progressivamente, ma se l'occlusione arteriosa dura oltre un'ora iniziano le manifestazioni di necrosi miocardica che dipendono dalla durata dell'interruzione del flusso, dall'area di tessuto miocardico irrorata dal vaso occluso e dalla presenza o assenza di circolo collaterale coronarico. La cascata ischemica degli eventi è una delle ragioni che ha portato allo sviluppo di nuovi test diagnostici attraverso l'impiego dell'adenosina, dipiridamolo o eco-stress alla dobutamina che sono capaci di svelare le fasi precoci e complesse dell'ischemia miocardica<sup>35</sup>.

## Riassunto

In questa rassegna sui rapporti fra circolo coronarico e ischemia miocardica gli autori prendono in considerazione i fattori che influenzano l'apporto e la domanda miocardica di ossigeno attraverso un itinerario che va dalla valutazione dei determinanti del consumo miocardico di ossigeno ai fattori di regolazione del flusso coronarico.

Particolare attenzione è stata dedicata al concetto di riserva coronarica ed al controllo endoteliale che può rappresentare il comune denominatore che lega la vasocostrizione, la trombosi e l'infiammazione nello sviluppo delle sindromi ischemiche. Un breve cenno viene inoltre fatto agli effetti emodinamici delle stenosi coronariche.

Le complesse interazioni dei meccanismi che intervengono sulla regolazione del tono e del flusso arterioso coronarico che si riflettono sulla placca aterosclerotica hanno la loro espressione clinica nella "cascata ischemica" che porta dall'ischemia locale al dolore toracico.

*Parole chiave:* Vaso coronarico; Cardiopatia ischemica; Fisiopatologia.

## Bibliografia

1. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971; 27: 416-32.

2. Evans CL, Matsuoka Y. The effect of various mechanical conditions on the gaseous metabolism and efficiency of the mammalian heart. *J Physiol* 1915; 49: 378.
3. Rooke GA, Feigl EO. Work as a correlate of canine left ventricular oxygen consumption, and the problem of catecholamine oxygen wasting. *Circ Res* 1982; 50: 273-86.
4. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990; 70: 247-77.
5. Takaoka H., Takeuchi, M. Otake M, et al. Comparison of hemodynamic determinants for myocardial oxygen consumption under different contractile states in human ventricle. *Circulation* 1993; 87: 59-69.
6. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978; 43: 242-53.
7. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 723-32.
8. Marcus M, Wright C, Doty D, et al. Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ Res* 1981; 49: 877-91.
9. Mosher P, Ross J, McFate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964; 14: 250.
10. Wicker P, Tarazi RC. Coronary blood flow in left ventricular hypertrophy: a review of experimental data. *Eur Heart J* 1982; 3 (Suppl A): 111-8.
11. Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984; 70: 153-9.
12. Marcus M. The coronary circulation. The coronary circulation in health and disease. New York, NY: McGraw Hill, 1983: 65-92.
13. Berne R. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res* 1980; 47: 807-13.
14. Belardinelli L, Linden J, Berne R. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 73-97.
15. Furchgott R, Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
16. Vanhoutte P. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1990; 19: 3-16.
17. Palmer R, Ferrige A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
18. Palmer R, Ashton D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
19. Ludmer P, Selwyn A, Shook T, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
20. Cox D, Vita J, Treasure C, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; 80: 458-65.
21. Furchgott R, Carvalho M, Khan M, Matsunaga K. Evidence for endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels by acetylcholine. *Blood Vessels* 1987; 24: 145-9.
22. Yeung A, Vekshtein V, Krantz D, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1989; 325: 1551-6.
23. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992; 85: 1390-7.
24. Zeiher A, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345-52.
25. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
26. Lerman A, Edwards B, Hallett J, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
27. Stewart D, Kubac G, Costello K, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 38-43.
28. Wei C, Lerman A, Rodeheffer R, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-6.
29. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-52.
30. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34: 48-55.
31. Chilian W, Marcus M. Effects of coronary and extravascular pressure on intramyocardial and epicardial blood velocity. *Am J Physiol* 1985; 248: H170-H178.
32. Hoffman J, Spaan J. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990; 70: 331-90.
33. Hoffman J. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 429-64.
34. Brown B, Bolson E, Dodge H. Dynamic mechanisms in human coronary stenoses. *Circulation* 1984; 70: 917-22.
35. Detry JM. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl G): 48-52.