

La adventicia: estado actual del conocimiento

EDMUNDO I. CABRERA FISCHER^{1,2}

Dirección para separatas:

Dr. Edmundo Cabrera Fischer
Solís 453 - (1078) Buenos Aires,
Argentina
e-mail: fischer@favaloro.edu.ar

RESUMEN

La adventicia se ha definido como la capa de tejido conectivo más externa de un vaso y no formaría una unidad con la estructura vascular. El término “adventicia” proviene del latín *adventicius*, que significa “venido de afuera, extraño”. Estos conceptos tal vez constituyan la causa de la subestimación del papel fisiológico de esta túnica. Al presente es bien conocido que la adventicia contiene *vasa vasorum* y *nervi vasorum* con funciones nutricionales y de control, respectivamente. A ello se suma la presencia de factores bioquímicos que serían responsables de cambios en la conducta elástica y viscosa de la pared arterial a través de una regulación de la función muscular lisa.

En este trabajo se realiza una síntesis del papel estructural y fisiológico de la adventicia; se analizan además datos clínicos y experimentales que se comparan con resultados originales publicados por el autor.

REV ARGENT CARDIOL 2008;76:58-63.

Palabras clave >

Elasticidad - Viscosidad - *Vasa vasorum* - Arterias

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista embriológico, una estructura tubular es el origen tanto de aurículas y ventrículos como de grandes vasos que posteriormente constituirán la parte central del aparato circulatorio. Paralelo a este desarrollo embrionario se originan las coronarias que son los nutrientes del corazón, formado por músculo, elastina y colágeno. El correlato de las coronarias en los vasos (también formados por músculo, elastina y colágeno) sería el conjunto de los *vasa vasorum*. Así pensado, el interés que deberían haber recibido los pequeños vasos, que irrigan toda arteria de más de 29 unidades laminares de espesor, tendría que haber sido semejante al que la cardiología le dio a las arterias coronarias. (1) Sin embargo, es sabido que la cardiología contemporánea centró su atención en el corazón y especialmente en las arterias coronarias.

Un factor que coadyuva al desinterés en la adventicia arterial es la propia designación de la túnica externa de la pared vascular. En efecto, adventicia (del latín *adventicius*) significa “venido de afuera, suplementario”. Y ello habla a las claras de la importancia que se le puede dar a algo externo, a lo que además se considera un suplemento. Tal vez por ello es que existe en la literatura una escasa producción científica en investigaciones de la función normal y alterada de la adventicia frente a lo publicado en estudios de túnica íntima y media de la pared arterial. Sólo en los últimos años la adventicia ha sido objeto de estudios pormenorizados, pese a que varias décadas atrás ya había indicios que mostraban la importancia de la túnica externa vascular.

En el presente trabajo: a) se realizará un sumario de lo comunicado sobre la función normal y alterada de la adventicia tanto a nivel experimental como clínico y b) se mostrarán conclusiones obtenidas en el laboratorio del autor al estudiar el papel de la adventicia en la determinación de las propiedades dinámicas de la pared arterial.

ASPECTOS ESTRUCTURALES DE LA TÚNICA EXTERNA O ADVENTICIA

La pared arterial está constituida por las túnicas íntima, media y adventicia, las cuales tienen una particular arquitectura ligada a su función. (2-4) En la túnica externa o adventicia se puede observar que hay fibroblastos, fibras colágenas, fibras elásticas, nervios, *vasa vasorum* y ocasionalmente macrófagos. (5) El grosor de la adventicia es muy variable, casi nulo en las arterias cerebrales. Por el contrario, en el caso de las venas de mediano y gran tamaño, la adventicia constituye entre el 60% y el 75% de la pared vascular. (5)

La pared arterial está constituida por las tres capas o túnicas mencionadas, pero su histología también se podría clasificar en: a) una zona avascular, más interna y cuyos elementos constitutivos se nutren por imbibición y b) una zona vascular que es la más externa y que contiene a los *vasa vasorum*. Distintos estudios demostraron que los *vasa vasorum* se localizan en la periferia de la unidad laminar número 29. (1) En el caso de la arteria aorta abdominal, se ha determinado que el 5% externo de la túnica media y el total de la túnica externa dependen del flujo sanguíneo que proviene de los *vasa vasorum*. (6)

¹ Favaloro University. Buenos Aires, Argentina

² Member of the Research Career, CONICET. Buenos Aires, Argentina

Los *vasa vasorum* de las arterias coronarias revisiten el carácter de endoarterias, ya que funcionalmente no se constituyen en un plexo y por el contrario cada vaso tiene un territorio específico al cual irriga. (7) Este aspecto tiene connotaciones funcionales muy importantes, fundamentalmente en lo relativo al drenaje de sangre de la pared arterial. Lo afirmado no debería llamar la atención, ya que es la forma más común de vascularización del organismo en general.

Los *vasa vasorum* están constituidos por arterias, venas y linfáticos de minúsculo calibre. En el caso de las arterias, pueden ser de primero y segundo orden, tal como se muestra en el esquema de la Figura 1. Las arterias de primer orden, en el caso de las coronarias, se originan en la luz vascular y transcurren en forma longitudinal; en cambio, las arterias de segundo orden se originan de las anteriores y corren en una forma circunferencial. (8)

FUNCIONES DE LA ADVENTICIA: IRRIGACIÓN SANGUÍNEA, MECÁNICA Y CONTROL

Previamente se definió la capa vascular arterial que está constituida por la adventicia y la parte de la túnica media que se encuentra periféricamente a la unidad laminar número 29. En este sector, la **irrigación** es provista por los *vasa vasorum* (véase Figura 1).

La importancia de la función nutritiva de los *vasa vasorum* no debe subestimarse, dado que la ligadura experimental de arterias intercostales, fuente de *vasa vasorum* de la pared aórtica, es capaz de producir necrosis de la túnica media de la arteria aorta. (1)

Los *vasa vasorum*, lejos de ser simples conductos que en forma constante irrigan la pared arterial, tienen un delicado sistema de control que regula su actividad. Así, estímulos simpáticos producen su contracción y se dilatan en respuesta a estímulos de los barorreceptores. (9)

La nutrición de la pared arterial se ha señalado como un factor determinante en la disminución de la distensibilidad parietal en pacientes con aterosclerosis coronaria. (10)

La **función mecánica** de la adventicia deriva de su arquitectura y el tipo de elementos de los que está constituida. Es fácil suponer que por su carácter periférico viene a ser algo así como la cubierta de un neumático de un automóvil tradicional, por lo que: a) la adventicia impide deformaciones cuando es sometida a altas presiones internas y b) amalgama los efectos de la pulsatilidad arterial sobre tejidos vecinos. Este último aspecto no debe subestimarse, ya que la pulsatilidad arterial es capaz de generar incluso alteraciones óseas, como es el caso del conocido “signo de Roessler”, que se caracteriza por muescas en las costillas generadas por arterias intercostales muy pulsátiles en casos de coartación aórtica, por ejemplo.

La adventicia vendría a ser como el último seguro contra dilataciones arteriales debidas a aumentos de

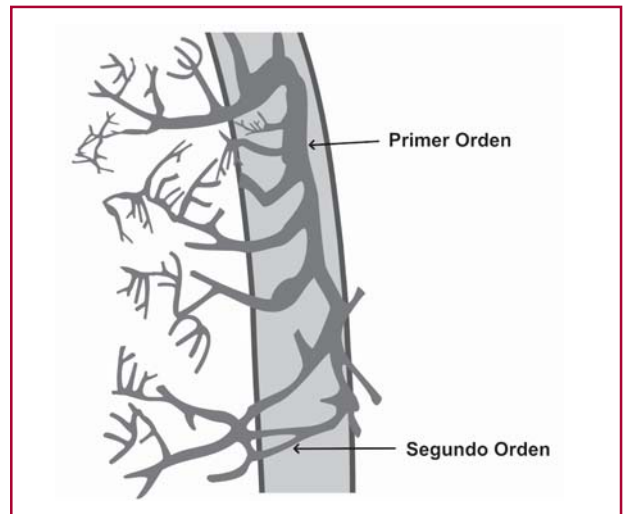


Fig. 1. Esquematización de los *vasa vasorum*, que se han magnificado para mostrar las dos modalidades que se encuentran en la túnica adventicia. En gris, un vaso arterial esquematizado.

presión o alteraciones estructurales de la pared y evitaría la rotura vascular. Como es sabido, la rotura vascular no siempre se puede evitar y ello dependerá de múltiples factores, como los involucrados en la ley de Laplace, el territorio involucrado y otros. Para cuantificar la importancia mecánica de la adventicia, Schulze-Bauer y colaboradores estudiaron adventicias con la arquitectura original tubular y demostraron que a presiones bajas se conducía como un tubo distensible. No obstante lo anterior, cuando había incrementos de la carga, el tubo adventicial mostraba una conducta sumamente rígida. Desde este punto de vista, la adventicia se constituiría en la túnica más importante en estados hipertensivos. (11) Un papel no menor lo tendría en las distensiones producidas por el balón durante el proceso de una angioplastia. En el mencionado estudio se usaron presiones máximas de 100 kPa; no obstante, habida cuenta de que el análisis se hizo en arterias sanas, se debe ser cauto en la interpretación de este estudio.

La adventicia tiene una **función de control** fisiológico de la actividad de buena parte de la pared vascular. Esta función se ha subestimado y prueba de ello es la disección cuidadosa que se hace de las arterias y venas que son “peladas” a los fines de una anastomosis más prolija en distintos procedimientos quirúrgicos. El hecho de liberar los vasos de su adventicia es muestra de la subestimación de su importancia en las tres funciones que se describen en este apartado: nutritiva, mecánica y de control.

La función de control ejercida por la adventicia está dada por los *nervi vasorum* y al menos un factor liberado por alguno de sus componentes. En las coronarias, el control nervioso de la pared se ejerce a través de la secreción de noradrenalina, neuropéptido Y (vasoconstricción) por parte de las terminales simpá-

ticas y por otros mediadores, como acetilcolina, sustancia P y calcitonina (vasodilatación). Es interesante destacar que las terminaciones nerviosas simpáticas son capaces de liberar óxido nítrico, al igual que las células endoteliales, y que habría mecanismos compensatorios para casos de disfunción intimal. (12) Por otro lado, se ha señalado que el parasimpático, al segregar acetilcolina, es capaz de activar los receptores muscarínicos de las células endoteliales de las coronarias para que liberen óxido nítrico. (13)

En 1991, Soltis y Cassis publicaron que existiría un factor relajante del músculo liso aórtico que tendría origen en el tejido adiposo de la adventicia. (14) Debido a que el músculo liso vascular posee un tono dado por distintos factores ya caracterizados desde el punto de vista dinámico, (15) la acción inducida por un factor proteico derivado de los adipocitos sería anticontráctil. (16) El ADRF (*adipocyte-derived relaxing factor*) trae a la memoria el EDRF (*endothelial-derived relaxing factor*) que, originado en las células endoteliales, posteriormente se descubrió que era el óxido nítrico. Es apropiado aclarar que hay autores que a las siglas ADRF les adjudican una significación similar, mas no igual: *adventitium-derived relaxing factor*. (17)

En 2004, Verlohren y colaboradores demostraron que en arterias mesentéricas la grasa periadventicial era capaz de atenuar la respuesta de los vasos a la acción de la serotonina, fenilefrina y endotelina I. (18) En la arteria aorta se ha demostrado un efecto similar del tejido periadventicial, cuando se observa la acción contráctil de la angiotensina II, (17) y se enfatiza que dicha acción es independiente del óxido nítrico.

IMPORTANCIA DE LA ADVENTICIA EN LA DINÁMICA ARTERIAL

Dada la falta de estudios que mostraran la importancia de la adventicia en la dinámica arterial en 2004, el autor del presente trabajo realizó experimentos *in vivo* en un modelo en animal diseñado a tal efecto. El modelo tiene como antecedente la metodología utilizada para el estudio de la función endotelial oportunamente comunicada. (19) Básicamente, consistió en determinar la conducta elástica y viscosa de la pared arterial en presencia y en ausencia de adventicia con el preparado experimental (ovejas) viviente. (20) Resumidamente, los resultados demostraron que la eliminación de la adventicia produce: a) reducción del diámetro arterial, b) aumento de la rigidez parietal, c) aumento de la viscosidad parietal, d) reducción de la función conducción y e) reducción de la función de amortiguación (*buffer*).

El hecho de que las arterias disminuyeran su diámetro al sacar la adventicia fue sorprendente, ya que al ser la túnica externa una especie de "seguro" o limitador de dilataciones se hubiera esperado todo lo contrario. No obstante, hay que recordar que en los

casos en que las arterias humerales son disecadas muy "prolijamente" para la realización de un cateterismo, el hecho de liberar la adventicia ("pelar") de la arteria ha coincidido con la producción de un espasmo que aprisiona el catéter introducido. En el presente preparado experimental, la única causa de la disminución del diámetro en cuestión de minutos es el músculo liso arterial. (20)

O sea que funciones intrínsecas de la pared arterial son influidas significativamente por la sola presencia de la adventicia y debido a un mecanismo activo. Ello fue demostrado en el estudio *in vivo* antes descrito, el cual fue complementado por un estudio *in vitro* en el que se reprodujeron las mismas maniobras. La importancia de la función adventicial, según otros autores, sería de tal magnitud que su ausencia potenciaría la función endotelial. (21)

Por otro lado, se realizó un estudio de la influencia de la adventicia en la determinación activa de los niveles basales de poscarga dinámica ventricular izquierda. En el análisis se demostró que la poscarga dinámica fue influida por el retiro de la túnica externa en el estudio *in vivo* en donde la reactividad del músculo liso estaba conservada. Esto indicaría que la adventicia regularía activamente la poscarga dinámica y el control se haría por un mecanismo dependiente del músculo liso. (22) Los resultados indican que éste sería el primer estudio experimental en determinar que la adventicia tendría un papel importante en el control de la función cardiovascular. (20)

IMPORTANCIA DE LA ADVENTICIA EN ESTADOS PATOLÓGICOS

La patología adventicial ha sido largamente menospreciada, a pesar de que antiguamente ya se conocían lesiones de los *vasa vasorum* de la aorta y de arterias vertebrales en pacientes con sífilis en estado avanzado.

Teniendo en cuenta la analogía presentada en referencia al parecido de la función de los *vasa vasorum* y las arterias coronarias, en 1978 se comunicaron 21 **infartos** de la pared aórtica presentes en pacientes con aneurisma disecante. (23) Los autores enfatizaron que el infarto era posterior a la disección aórtica. Lo más llamativo es que en la histología de estos casos se observaron franjas de necrosis de la capa medial limitadas en sentido al lumen, así como a la periferia por zonas sanas de la túnica media. Este estudio mostró una gran correlación con lo observado experimentalmente en donde la oclusión de arterias intercostales de perros fueron causa de necrosis de zonas de la túnica media. (24) Más recientemente, Stefanadis reprodujo la necrosis experimental de la túnica media mediante la eliminación de los *vasa vasorum* en perros anestesiados. (25)

La disminución o la anulación del caudal sanguíneo a través de los *vasa vasorum* también se traduce en una disminución de la distensibilidad de la pared

aórtica en animales de experimentación, tanto en la etapa aguda como luego del transcurso de 15 días posteriores a la maniobra **isquémica**. Esto demuestra que aun cuando la arteria sigue cumpliendo su función, no lo hace en condiciones fisiológicas. (26) Aparentemente, los fibroblastos estarían involucrados en los mecanismos adventiciales que se derivan en modificaciones en la liberación de óxido nítrico, tal como se ha demostrado en arterias intracraneanas, lo cual sería causa de ciertos trastornos cerebrovasculares. (27)

La adventicia también ha sido involucrada en el proceso **aterosclerótico**, tanto en la génesis como en la regresión de la placa. En efecto, experimentalmente se reprodujeron las lesiones observadas a nivel de la túnica íntima en humanos hipercolesterolémicos y lo más interesante es que ello se logró con la extirpación de la adventicia de la carótida en conejos de laboratorio. (28) La hipótesis sobre la que trabajaron los autores fue que la producción de hipoxia parietal a partir de la detención del flujo sanguíneo a través de los *vasa vasorum* generaba el proceso aterosclerótico. Asimismo, en la evolución del proceso aterosclerótico humano, la adventicia continúa teniendo importancia, ya que el aumento de la vascularización (neovascularización) se ha relacionado con la rotura de placa. (29) La neovascularización adventicial se ha considerado parte del proceso fisiopatológico que envuelve a la pared arterial en la hipercolesterolemia experimental. (30, 31) Lo más interesante de estos estudios realizados en humanos con aterosclerosis sintomática es que se delata el carácter panarterial del aumento de los *vasa vasorum*. (32) Finalmente, en la etapa de remodelación arterial es preciso señalar que ha sido involucrada la producción de factores de crecimiento, proliferación celular, proteólisis extracelular, todo ello acompañando el aumento de vascularización adventicial. (33)

Hasta aquí se ha mostrado que la aterosclerosis va acompañada por aumento de la vascularización. Ello no debería sorprender si se observa lo descrito en la fisiología de la pared arterial en lo referido a la presencia de los *vasa vasorum*; por ello, un aumento del espesor parietal siempre debería estar acompañado de aumento de la vascularización de la pared arterial. (34) Este hecho y otros se oponen al paradigma existente en el que todo el proceso aterosclerótico gira en torno del endotelio. Sobre la fisiopatología de la placa aterosclerótica es recomendable leer el *state of the art* publicado por Valentín Fuster en 2005, donde llama la atención sobre trabajos propios y ajenos, en especial uno publicado por Corti y colaboradores en el que se señala la posibilidad de que la regresión del proceso aterosclerótico se produzca desde la adventicia hacia el interior de la arteria. (35, 36)

La función adventicial también se ha relacionado con la **hipertensión arterial** y se ha demostrado que la capacidad de vasodilatación de los *vasa vasorum* está limitada en animales con tensión arterial crónicamente aumentada. (37) Por otro lado, se encon-

tró que la remodelación adventicial precede al de las túnicas íntima y media ante la exposición de las arterias coronarias a hipertensión arterial e hipercolesterolemia, al menos en un modelo experimental. (38) En este mismo modelo en cerdos se encontró que los cambios incluían el aumento de colágeno adventicial. De cualquier manera, está demostrado que la adventicia tiene un papel principal en la remodelación producida por la hipertensión arterial. (39)

En los casos de hipertensión arterial aguda, el flujo sanguíneo a través de los *vasa vasorum* se afecta debido a que la conductancia disminuye. Este hecho tiene fundamentos fisiológicos si se considera que los *vasa vasorum* pueden ser vasos de tipo terminal y que estarían introducidos en medio de una masa de músculo liso que precisamente tiene un grado de contracción que es capaz de modificar el lumen del vaso adventicial. Hay que destacar que un aumento de la tensión arterial produce demandas metabólicas mayores y al no haber una respuesta positiva en el flujo dependiente de los *vasa vasorum* se produce isquemia parietal que ha sido involucrada en la génesis de infarto de la túnica media y del aneurisma disecante. (40) El aumento sostenido de la tensión arterial se ha señalado como causa del aumento del número de los *vasa vasorum* y hay trabajos que indican que la hipoxia parietal sería el mecanismo subyacente. (41) Es interesante señalar que la hipoxia ha sido señalada como un factor que produce la activación de fibroblastos adventiciales y su transfiguración en miofibroblastos. (42)

La importancia del ADRF es mayor que el mencionado efecto anticontráctil en casos en los que la contracción muscular es producida por ciertos mediadores como la angiotensina II. En efecto, en 2004, Dubroska y colaboradores plantearon que las perturbaciones del ADRF podrían constituirse en un factor capaz de aumentar la tensión arterial. (43, 44)

Finalmente, la enfermedad de Takayasu también evoluciona con afectación de la adventicia, ya que se observa que hay estenosis de los *vasa vasorum*, lo que contribuye a la progresión de la patología vascular que la caracteriza. (45)

COMENTARIOS FINALES

La publicación de Valentín Fuster de 2005 y las posteriores, (35) en las que se muestra la importancia de la adventicia en la evolución de la placa aterosclerótica, deberían considerarse un punto de partida para comenzar a pensar en las connotaciones diagnósticas y terapéuticas que esta túnica tiene en la clínica cardiológica corriente. Tal como se ha referido, no existe en la literatura una profusa descripción de **métodos diagnósticos** que en forma no invasiva permitan conocer el estado de la adventicia en estados normales y alterados. Una excepción es el trabajo pionero de Corti y colaboradores en el que se caracterizaron morfológicamente la adventicia de la arteria

aorta y las carótidas de pacientes ateroscleróticos en tratamiento, con el empleo de resonancia magnética de alta resolución. (36)

En lo que respecta a la **terapéutica farmacológica**, la adventicia ha sido involucrada en algún que otro proceso, por ejemplo en el antes mencionado trabajo de Corti y colaboradores, en donde los pacientes fueron tratados con simvastatina. Pero hay otros, y uno es el caso de la nifedipina, que en la región se usa hace más de un cuarto de siglo. Este antagonista cálcico ha demostrado que es capaz de producir aumento del flujo de los *vasa vasorum*, el cual sería responsable de un aumento de la distensibilidad de la arteria aorta en pacientes con enfermedad coronaria. (10) Es posible que un estudio similar pueda dilucidar el efecto de otros fármacos vasodilatadores, como por ejemplo los inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina y su efecto sobre los *vasa vasorum* e indirectamente sobre la pared arterial. (46)

Las **angioplastias transluminales** también han mostrado que están relacionadas con la fisiopatología adventicial. En efecto, con el objeto de prevenir la estenosis posangioplastia, en el pasado se administró factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Posteriormente se demostró que la administración de VEGF producía un incremento de la angiogénesis adventicial en sitios con placas ateroscleróticas en conejos en experimentación. Por otro lado, también se ha encontrado que la IgG es capaz de inhibir este proceso. (47)

Y si alguna connotación terapéutica faltara, también la adventicia y la grasa perivenosa de vasos safenos han sido involucradas en los procesos de venoespasma en las venas usadas para la confección de puentes coronarios. (48) Los autores concluyeron que la viabilidad de los puentes aortocoronarios dependía no sólo del tipo de manipulación que se hacía de la íntima, sino también de la adventicia y que el tratamiento del injerto venoso era fundamental. Es más, propusieron el uso de la *non touch technique* a los efectos de preservar la funcionalidad de los tejidos perivenosos, que según ellos son fundamentales para prevenir el espasmo vascular. Los estudios mencionados se realizaron en pacientes, así como otros en los que se demostró reducción de la liberación de óxido nítrico en venas obtenidas mediante la técnica de recolección convencional, en comparación con venas recolectadas con la técnica *non touch*. (49)

CONCLUSIÓN

De la misma manera que la túnica íntima fue estudiada desde los pioneros trabajos de Furchgott, (50) la adventicia debería analizarse intensamente a partir de las observaciones comunicadas en la literatura. Este trabajo confronta resultados propios ya informados con los publicados por otros autores que, como se puede observar, son poco numerosos. Las connotaciones terapéuticas que tiene la adventicia hacen nece-

sario el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas para poner en evidencia los cambios producidos por las distintas patologías y los tratamientos respectivos.

SUMMARY

The Adventitia: Current State of Knowledge

The adventitia has been defined as the outermost connective tissue covering of a vessel, and does not form an integral part of the vascular structure. The term "adventitia" comes from the Latin word *adventicius*, meaning "coming from abroad, foreign". These concepts may explain why the physiological role of this tunic has been underestimated. It is well known that the adventitia has *vasa vasorum* and *nervi vasorum* with nutritional and control functions, respectively. In addition, biochemical factors may probably account for changes seen in elastic and viscous behaviour of the arterial wall due to changes in smooth muscle function. This study reports a summary of the structural and physiological role of the adventitia: clinical and experimental data are also analyzed and compared with the original outcomes published by the author.

Key words > Elasticity - Viscosity - *Vasa vasorum* - Arteries

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolinsky H, Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circ Res* 1967; 20:409-21.
2. Cabrera Fischer EI, Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Morales MC, Breitbart GJ, et al. Paradoxically decreased aortic wall stiffness in response to vitamin D3-induced calcinosis. A biphasic analysis of segmental elastic properties in conscious dogs. *Circ Res* 1991;68:1549-59.
3. Cabrera Fischer E, Armentano R, Pessana F. Alteraciones funcionales y estructurales del aparato vascular en la hipertensión arterial. En: ediciones de la Sociedad Argentina de Cardiología. Capítulos de Cardiología: Hipertensión Arterial, Volumen II. Buenos Aires, Propulsora Literaria SRL; 2000. p. 56-98.
4. Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH. Arterial wall mechanics in conscious dogs. Assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior. *Circ Res* 1995;76:468-78.
5. Rhodin JAG. Architecture of the vessel wall. En: Bohr DF, Somlyo AP, Sparks HV, Geiger SR. The Cardiovascular System. Handbook of Physiology, Section 2. Baltimore: Williams and Wilkins Company; 1980. Chapter 1, p. 1-31.
6. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circ Res* 1969;25:677-86.
7. Gössl M, Malyar NM, Rosol M, Beighley PE, Ritman EL. Impact of coronary vasa vasorum functional structure on coronary vessel wall perfusion distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2019-26.
8. Barker SG, Causton BE, Baskerville PA, Gent S, Martin JF. The vasa vasorum of the rabbit carotid artery. *J Anat* 1992;180:225-31.
9. Heistad DD, Marcus ML, Martins JB. Effects of neural stimuli on blood flow through vasa vasorum in dogs. *Circ Res* 1979;45:615-20.
10. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Vlachopoulos C, Kallikazaros I, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta in coronary artery disease and changes after nifedipine administration. *Chest* 1994;105:1017-23.

11. Schulze-Bauer CA, Regitnig P, Holzappel GA. Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2427-40.
12. Gutterman DD. Adventitia-dependent influences on vascular function. *Am J Physiol* 1999;277:H1265-72.
13. Broten TP, Miyashiro JK, Moncada S, Feigl EO. Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation. *Am J Physiol* 1992;262:H1579-84.
14. Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp Hypertens A* 1991;13:277-96.
15. Cabrera E, Levenson J, Armentano R, Barra J, Pichel R, Simon AC. Aortic pulsatile pressure and diameter response to intravenous perfusions of angiotensin, norepinephrine, and epinephrine in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:643-9.
16. Fernández-Alfonso MS. Regulation of vascular tone: the fat connection. *Hypertension* 2004;44:255-6.
17. Löhn M, Dubrovskaja G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J* 2002;16:1057-63.
18. Verlohren S, Dubrovskaja G, Tsang SY, Essin K, Luft FC, Huang Y, et al. Visceral periadventitial adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension* 2004;44:271-6.
19. Cabrera Fischer EI, Armentano RL, Pessana FM, Graf S, Romero L, Christen AI, et al. Endothelium-dependent arterial wall elasticity modulated by blood viscosity. *Am J Physiol* 2002;282:389-94.
20. Cabrera Fischer EI, Bia D, Camus JM, Zócalo Y, de Forteza E, Armentano RL. Adventitia-dependent mechanical properties of brachiocephalic ovine arteries in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol (Oxf)* 2006;188:103-11.
21. González MC, Arribas SM, Molero F, Fernández-Alfonso MS. Effect of removal of adventitia on vascular smooth muscle contraction and relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2876-H2881.
22. Bia D, Zócalo Y, Armentano RL, Camús J, de Forteza E, Cabrera-Fischer E. The adventitia reduces left ventricular dynamic afterload via smooth muscle activation-dependent mechanisms. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:501-9.
23. Barsky SH, Rosen S. Aortic infarction following dissecting aortic aneurysm. *Circulation* 1978;58:876-81.
24. Wilens SL, Malcolm JA, Vazquez JM. Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Am J Pathol* 1965;47:695-711.
25. Stefanadis CI, Karayannacos PE, Boudoulas HK, Stratos CG, Vlachopoulos CV, Dontas IA, et al. Medial necrosis and acute alterations in aortic distensibility following removal of the vasa vasorum of canine ascending aorta. *Cardiovasc Res* 1993;27:951-6.
26. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, et al. Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation* 1995;91:2669-78.
27. Tsutsui M, Onoue H, Iida Y, Smith L, O'Brien T, Katusic ZS. Adventitia-dependent relaxation of canine basilar arteries transduced with recombinant eNOS gene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;276:H1846-H1852.
28. Barker SG, Beesley JE, Baskerville PA, Martin JF. The influence of the adventitia on the presence of smooth muscle cells and macrophages in the arterial intima. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:222-7.
29. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, Echeverri D, Trusczyńska H, Sharma SK, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110:2032-8.
30. Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, Lerman A, McKenna C, Virmani R, et al. Adventitial vasa vasorum in balloon-injured coronary arteries: visualization and quantitation by a microscopic three-dimensional computed tomography technique. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2072-9.
31. Khurana R, Zhuang Z, Bhardwaj S, Murakami M, De Muinck E, Yla-Herttuala S, et al. Angiogenesis-dependent and independent phases of intimal hyperplasia. *Circulation* 2004;110:2436-43.
32. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:2843-50.
33. Cai WJ, Koltai S, Kocsis E, Scholz D, Kostin S, Luo W, et al. Remodeling of the adventitia during coronary arteriogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:31-40.
34. Doyle B, Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2073-80.
35. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
36. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249-52.
37. Marcus ML, Heistad DD, Armstrong ML, Abboud FM. Effects of chronic hypertension on vasa vasorum in the thoracic aorta. *Cardiovasc Res* 1985;19:777-81.
38. Herrmann J, Samee S, Chade A, Rodriguez Porcel M, Lerman LO, Lerman A. Differential effect of experimental hypertension and hypercholesterolemia on adventitial remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:447-53.
39. Arribas SM, Hillier C, González C, McGrory S, Dominiczak AF, McGrath JC. Cellular aspects of vascular remodeling in hypertension revealed by confocal microscopy. *Hypertension* 1997;30:1455-64.
40. Heistad DD, Marcus ML, Law EG, Armstrong ML, Ehrhardt JC, Abboud FM. Regulation of blood flow to the aortic media in dogs. *J Clin Invest* 1978;62:133-40.
41. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Shibata R, Kusaba K, Tahara N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor pathway for adventitial vasa vasorum formation in hypertensive rat aorta. *Hypertension* 2002;39:46-50.
42. Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest* 2002;122:326S-334S.
43. Duvroska G, Verlohren S, Luft FC, Gollasch M. Mechanism of ADRF release from rat aortic adventitial adipose tissue. *Am J Physiol* 2004;286:1107-13.
44. Di Wang H, Hope S, Du Y, Quinn MT, Cayatte A, Pagano PJ, et al. Paracrine role of adventitial superoxide anion in mediating spontaneous tone of the isolated rat aorta in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 1999;33:1225-32.
45. Nasu T. Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. *Angiology* 1963;14:225-42.
46. Fischer EI, Levenson J, Barra JG, Armentano RL, Pichel RH, Simon A. Preventive effect of chronic converting enzyme inhibition on aortic stiffening induced by renovascular hypertension in conscious dogs. *Cardiovasc Res* 1993;27:1039-44.
47. Shiojima I, Walsh K. The role of vascular endothelial growth factor in restenosis: the controversy continues. *Circulation* 2004;110:2283-6.
48. Souza DS, Dashwood MR, Tsui JC, Filbey D, Bodin L, Johansson B, et al. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1189-95.
49. Dashwood MR, Savage K, Dooley A, Shi-Wen X, Abraham DJ, Souza DS. Effect of vein graft harvesting on endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide production. *Ann Thorac Surg* 2005;80:939-44.
50. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.