

Papel de las plaquetas en la arteriosclerosis

Ginés Escolar Albaladalejo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Tesis presentada por

Ginés Escolar Albaladejo

Licenciado en Medicina por la Universidad de Barcelona
para optar al grado de Doctor.

PAPEL DE LAS PLAQUETAS
EN LA ARTERIOSCLEROSIS

Barcelona, Marzo 1983

2.4. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

2.4.1. RECuento DE PLAQUETAS

Los resultados parciales se presentan en las tablas 7, 11, 15, 19, 23, 27 y 29 y el resumen de los mismos aparece en la figura 79. En estos resultados puede observarse que las ratas normales utilizadas como controles en nuestras experiencias, presentan una cifra media de plaquetas en sangre circulante del 816.700 mm³.

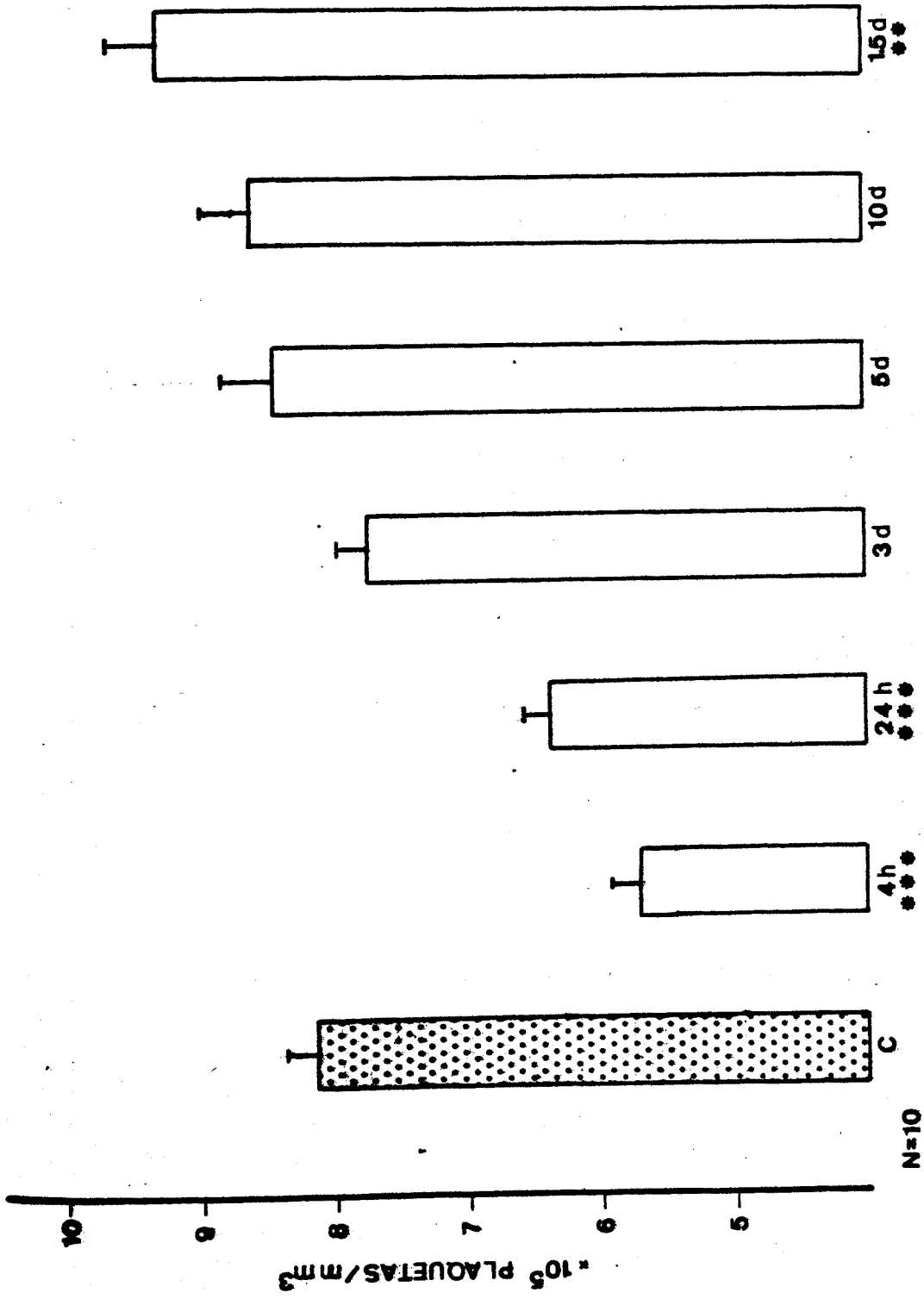
Cuatro horas después de iniciar la inducción de la arteriosclerosis con la primera dosis del tratamiento hipervitaminico puede observarse una drástica disminución en el número de plaquetas circulantes que descienden a la cifra de 573.400 plaq./mm³. Disminución que representa casi un 30% del valor de los animales control.

A las veinticuatro horas persiste la disminución en el número de plaquetas circulantes, aunque con ligera tendencia a la recuperación, alcanzándose un valor medio de 673.500 plaq./mm³. Estas disminuciones del número de plaquetas observadas a las cuatro y veinticuatro horas de la primera dosis de vitamina D₂, resultan estadísticamente significativas (P<0'005, test de Student), sin que esta reducción pueda explicarse por una alteración de valor hematocrito que persiste en sus valores normales.

A las 72, 120 y 240 horas (3, 5 y 10 días respectivamente), los valores del recuento de plaquetas parecen totalmente restablecidos, encontrándose cifras muy similares a las del animal control.

Al final del tratamiento (15^a día), la cifra de plaquetas en sangre circulante alcanza un valor 930.900 plaq./mm³ que representa un incremento estadísticamente significativo con respecto a los valores normales obtenidos en animales control (P<0'001, test de Student).

RECUENTO DE PLAQUETAS



N=10

FIG. nº 79. EVOLUCION DEL NUMERO DE PLAQUETAS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO.

2.4.2. RESPUESTA DE LAS PLAQUETAS AL ADP Y COLAGENO

Se ha estudiado la sensibilidad de las plaquetas a estos dos agentes agregantes. El ADP se utiliza rutinariamente para el estudio general del funcionalismo plaquetario, el colágeno es un agente más específico que de hecho se encuentra en el subendotelio de la arteria normal y que en realidad puede inducir la agregación, cuando el endotelio falta y el colágeno queda expuesto a la circulación.

El estudio del funcionalismo plaquetario se ha realizado únicamente en las primeras fases de la producción del modelo (hasta el 5º día). El motivo de esta decisión es doble, por una parte, según la bibliografía referida en la actualización bibliográfica de esta tesis, las plaquetas jugarían un papel preponderante en el inicio de la lesión. El otro motivo es de tipo técnico y consiste en la limitación del agregómetro convencional de Born para efectuar registros de agregación con plasmas ricos en plaquetas enturbiados por la presencia de lípidos. Aunque existen técnicas para el lavado de plaquetas, se ha preferido no utilizarlas, ya que obligan a la resuspensión en plasma normal o derivados plasmáticos con el consiguiente falseamiento de los resultados, y la lógica desviación de la finalidad que persigue esta tesis.

Los resultados parciales obtenidos se resumen en las tablas 8, 9, 12, 13, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 27, 35, 42, 47, y 55.

AGREGACION AL ADP

Para la obtención de la curva de sensibilidad con las plaquetas de nuestras ratas, se han utilizado las

SENSIBILIDAD DE LAS PLAQUETAS AL ADP

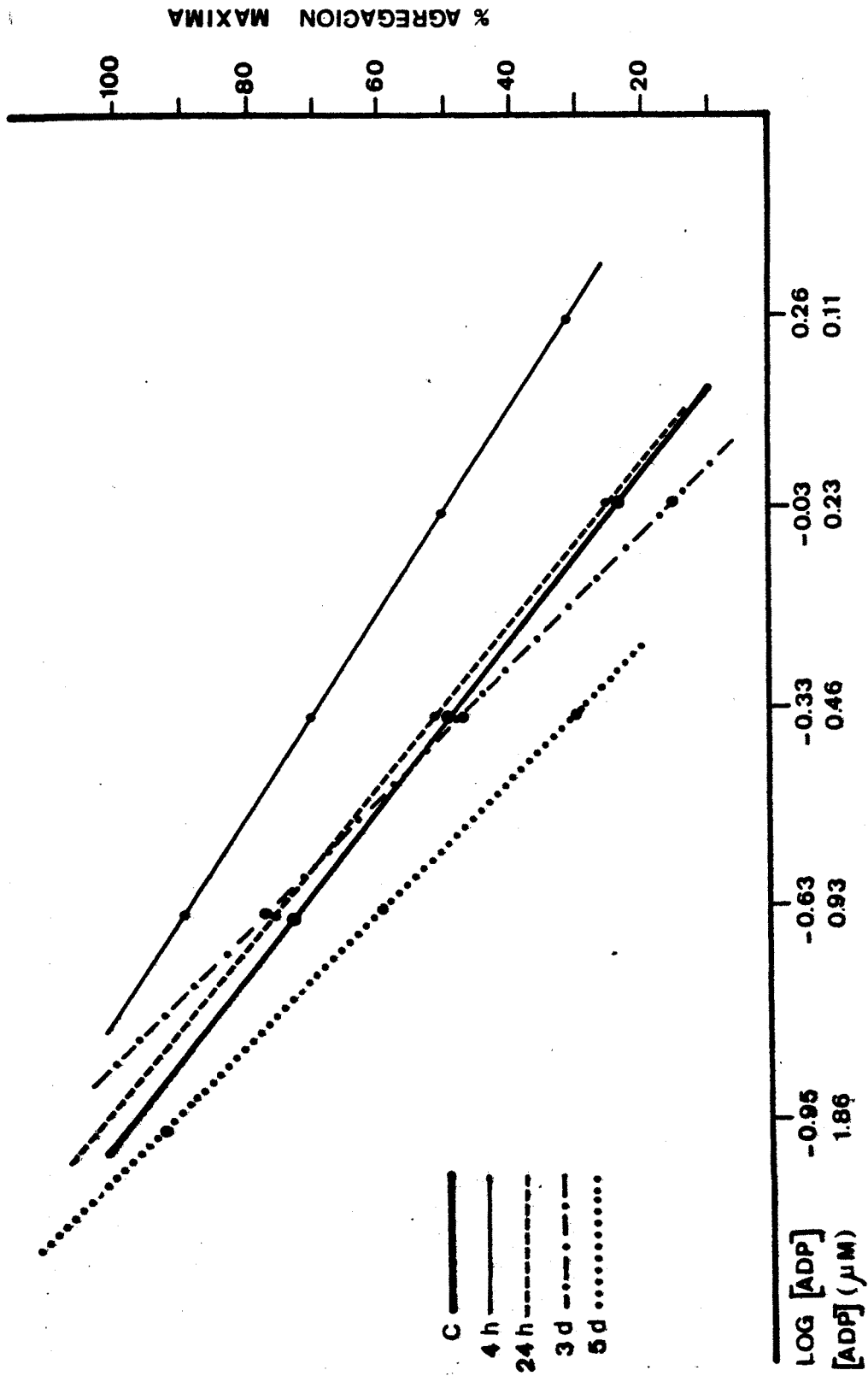


FIG. 80 . VARIACION DE LA RESPUESTA DE LAS PLAQUETAS AL ADP EN LAS PRIMERAS FASES DEL PROCESO DE INDUCCION DE ARTERIOSCLEROSIS:

concentraciones 0.11, 0.23, 0.46, 0.93 y 1.86 μM de ADP en PRP.

El estudio estadístico de los resultados de los diferentes grupos a lo largo de la evolución se ha realizado confrontando los datos de la dosis 0.46 μM por se la que produce una respuesta eficaz aproximada del 50% en nuestros controles.

A las cuatro horas de la primera administración de vitamina D_2 , se observa un incremento en la sensibilidad de las plaquetas frente a este agente (ver resumen en figura 80). Realizado el estudio comparativo entre las respuestas obtenidas con la concentración 0.46 μM de ADP, cuatro horas después de iniciado el tratamiento se aprecia un incremento en la agregación máxima que alcanza el 71.8 %. Este incremento resulta estadísticamente significativo para $p < 0.005$ (test de Student).

A las 24 horas de la primera dosis de vitamina D_2 (inmediatamente antes de la segunda administración) la sensibilidad de las plaquetas al ADP es prácticamente igual al control. El estudio estadístico no demuestra diferencias significativas entre las respuestas producidas por la concentración 0.46 μM que en este caso alcanza un valor del 50.2%.

A las 72 horas de iniciada la inducción de la arteriosclerosis (24 horas después de finalizar la fase hiper vitamínica), la sensibilidad de las plaquetas al ADP continúa siendo igual al control, únicamente se observa una ligera modificación en la pendiente de la recta resultante, sin embargo, el estudio estadístico no demuestra diferencias significativas.

A las 120 horas (5 días) se observa una nueva variación en la sensibilidad de las plaquetas al ADP, en este caso, la sensibilidad está claramente disminuida. El estudio estadístico, demuestra una disminución en la agregación

máxima con ADP 0.46 μ M que pasa del 48.6% en animales control al 26.9% en los animales tratados. Este último dato, resulta significativo para un valor $P < 0.005$ (test de Student).

AGREGACION AL COLAGENO

El estudio de la agregación plaquetaria frente al colágeno, se ha realizado a la concentración de 50 μ g/ml. de PRP que es la que produce una respuesta más constante en los controles.

A partir de registros sobre las gráficas obtenidas, se ha calculado la agregación máxima y el tiempo de latencia (ver tablas 9, 13, 17, 21 y 25). Con estos parámetros, se ha realizado el estudio estadístico comparativo.

El resumen de los datos de las agregaciones máximas aparece en la figura 81.

Por los datos obtenidos, se puede deducir que la agregación al colágeno no se modifica significativamente en las fases iniciales de la inducción de la arteriosclerosis experimental. Frente a una agregación máxima media de 53.9% en los controles a las cuatro y veinticuatro horas del inicio, se obtienen valores del 51.3 y 56.3% respectivamente valores en la práctica superponibles a la respuesta del grupo control. Igualmente, no existen diferencias notables en los tiempos de letencia obtenidos en ese mismo período. (Tablas 9, 13, 17, 21 y 25).

A los tres días de iniciado el tratamiento, el valor de la agregación máxima desciende hasta 40.3%, disminución estadísticamente significativa $P < 0.005$ (test de Student). El tiempo de latencia, está alargado con un valor medio de 61 seg. respecto a los 37 seg. obtenidos en el control. A los

RESPUESTA DE LAS PLAQUETAS AL COLAGENO

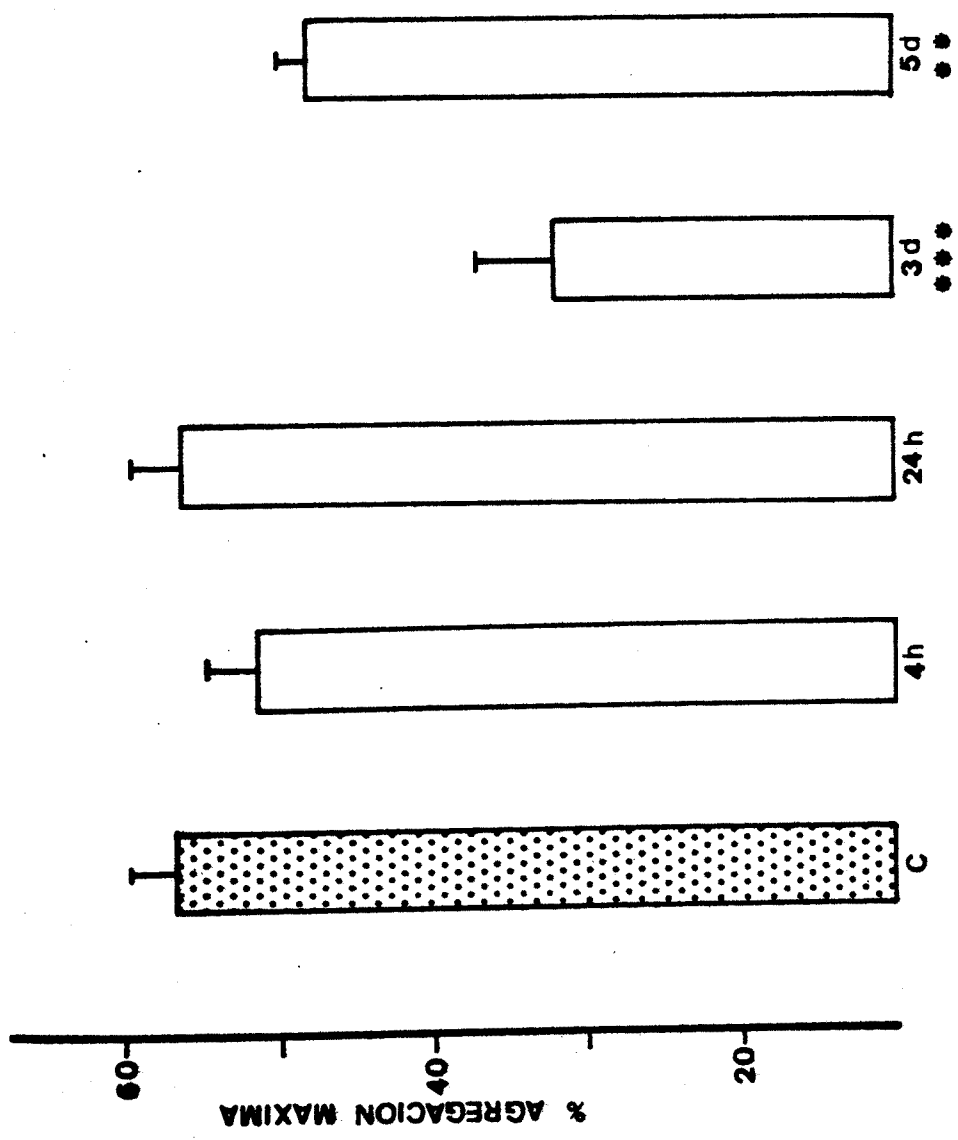


FIG. 81. VARIACION DE LA RESPUESTA DE LAS PLAQUETAS AL COLAGENO EN LAS PRIMERAS FASES DEL PROCESO DE INDUCCION DE ARTERIOSCLEROSIS.

cinco días persiste una discreta disminución de la agregación máxima que toma un valor medio de 47.6 % valor estadísticamente significativo para $P < 0.05$ (Test de Student). El tiempo de latencia con un valor de 41 seg. aunque ligeramente aumentado, no llega a ser estadísticamente significativo.

2.4.3. PRODUCCION DE PROSTACICLINA

El estudio de la producción de prostaciclina por anillos vasculares de ratas en diferentes fases de la inducción de arteriosclerosis, se ha realizado a partir de las inhibiciones de la agregación obtenidas en presencia de incubado aórtico (arco aórtico), a diferentes tiempos según se ha descrito en el apartado: Método

Los datos numéricos de las inhibiciones, figuran en las tablas 10, 14, 18, 22, 26, 28 y 30. La transformación de esta actividad inhibidora en concentraciones de PGI_2 se ha realizado por interpolación sobre la curva dosis efecto obtenida con PGI_2 sintética (ver fig. 28).

En los diagramas de barras de las figs. 29, 36, 43, 48, 56, 62 y 70, los valores se expresan doblemente: Porcentajes de inhibición y $[\text{nM}]$ de PGI_2 .

Analizando globalmente los valores obtenidos se observa que la presencia de sustancias con actividad PGI_2 en el incubado, es máxima generalmente a los diez minutos de incubación; este fenómeno ha sido también descrito en la rata por otros autores (Hornstra et al 1978, T'Sao 1979). En consecuencia, el análisis de los resultados se ha realizado con los datos obtenidos a los diez minutos que representan la producción máxima de PGI_2 por el fragmento vascular. En la fig. 82 se resume la producción máxima de

PRODUCCION DE PROSTACICLINA

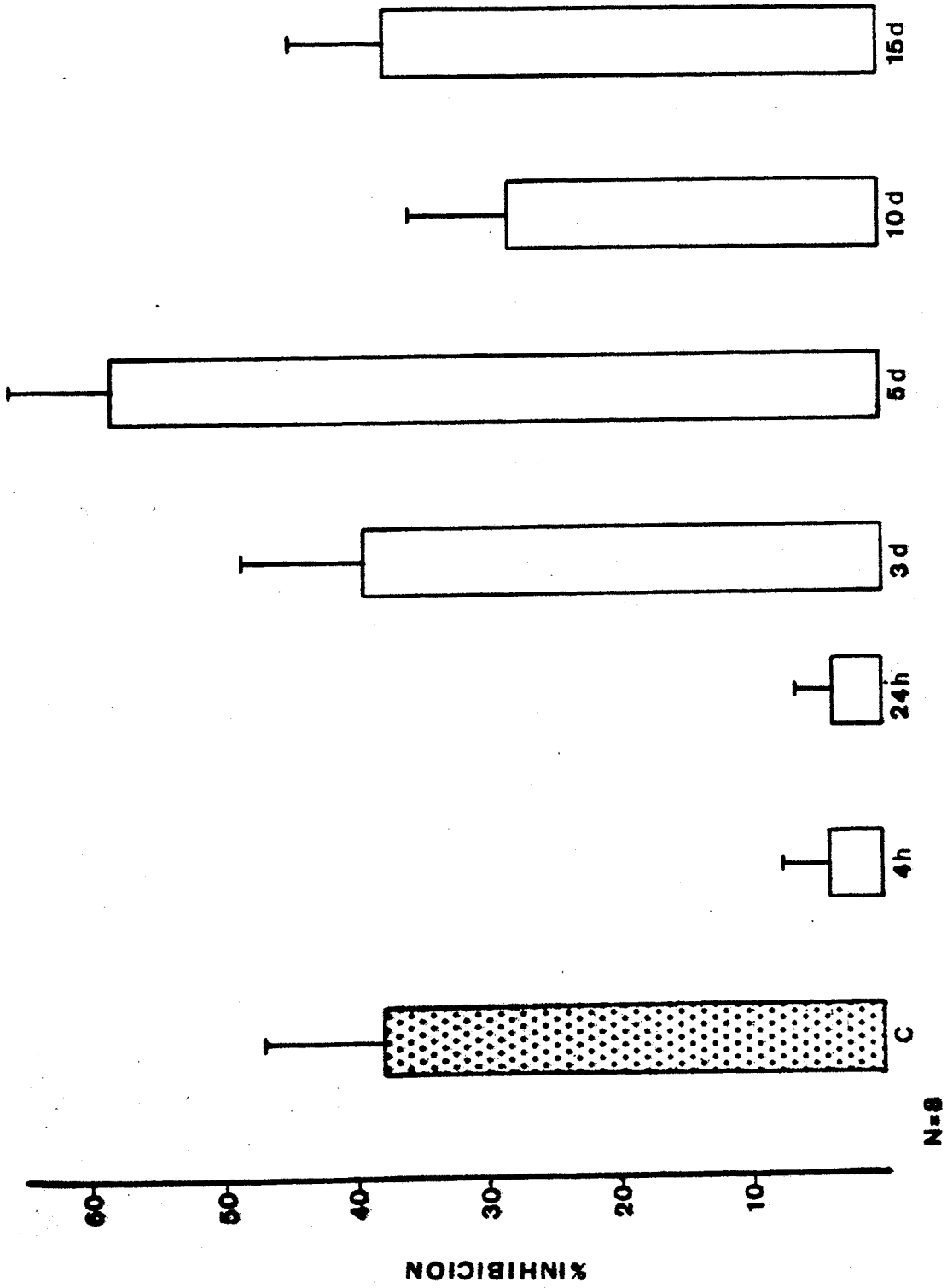


FIG. 82. PRODUCCIO DE PROSTACICLINA (PGI₂) POR ANILLOS DE ARCO AORTICO A LOS 10' DE INCUBACION. VARIACION S A LO LARGO DEL TRATAMIENTO.

Prostaciclina en diferentes momentos del estudio. Se observa una drástica disminución en la producción de prostaciclina entre las cuatro y veinticuatro horas después de iniciada la inducción de la arteriosclerosis. Ambas disminuciones resultan estadísticamente significativas para $P < 0.05$ (Test de Wilcoxon).

A las 72 horas, la producción de prostaciclina parece haberse restablecido, obteniéndose valores similares a los encontrados en los animales utilizados como control. A los cinco días, se observa un notable incremento en la producción de prostaciclina sin significación estadística que luego se vuelve a estabilizar entre el 10º y 15º día, encontrándose valores similares al control.

Estos resultados, indicarían una precoz influencia del tratamiento hipervitamínico, inhibiendo la producción de PGI_2 por la pared vascular que de alguna forma reaccionaría en los días siguientes, restableciéndose el metabolismo de esa pared inicialmente alterado.

2.4.4. MORFOLOGIA

Las características histológicas de la lesión obtenida a los 15 días, han sido ampliamente expuestas en el apartado : Desarrollo y Características del modelo experimental, por lo que no van a ser nuevamente relacionadas.

Los resultados que aquí se comentan proceden de las observaciones directas realizadas con el M.E.S. según la metodología expuesta y del estudio de 360 fotografías realizadas en estas exploraciones entre las que se han seleccionado las que documentan esta tesis.

El estudio morfológico, ha permitido detectar alteraciones del endotelio ya a las cuatro horas. Estas alteraciones consisten en anomalías de la superficie endotelial con formas anulares, cuyo borde exterior haría una ligera prominencia en la luz vascular (Figs. 37 y 38 del apartado 2.3.2.2.).

Estas alteraciones iniciales progresarían entre las cuatro y las 72 horas, produciendo la muerte y descamación de células endoteliales que se pondría de manifiesto, como "cráteres" primero aislados (figs. 49, 50 y 51 del apartado 2.3.2.4.) entre el tercer y quinto día estas lesiones se harían confluentes, siendo posible a los cinco días observar ya pequeñas zonas desendotelizadas (figs. 58 y 59 apartado 2.3.2.5.). Estas lesiones endoteliales van a ser reparadas en los siguientes días, aunque queden secuelas en forma de fenómenos de reendotelización (fig. 74) alteraciones del aspecto del endotelio (fig. 75) y en los casos que la reparación no ha sido suficiente, podrán observarse ulceraciones (fig. 77).

Siguiendo el curso de las alteraciones del endotelio las lesiones arterioscleróticas, también se van desarrollando

en el interior de la pared arterial siendo ya evidentes a los cinco días por el relieve que producen sobre el endotelio (fig. 57).

Llama la atención el comportamiento observado en las plaquetas; en principio según la bibliografía más reciente, cabía esperar una activa presencia de las mismas, especialmente en las primeras fases. Sorprende que en nuestras observaciones su participación en la lesión inicial no se ha podido evidenciar, incluso en momentos en que las lesiones del endotelio eran evidentes, hecho que se produce a los tres y cinco días (figs. 52 y 59).

En contraposición con estas observaciones, la presencia de elementos de la serie blanca, ha sido un hallazgo bastante frecuente, destacable ya a los tres días de iniciado el proceso (fig. 53). Esta presencia va a persistir en las observaciones sucesivas : cinco días (fig 59) 10 días (fig. 66), alcanzando su máximo a los quince días (figs. 72, 73 y 75).

El resumen cronológico de estas observaciones aparece en la figura 83.

MORFOLOGIA

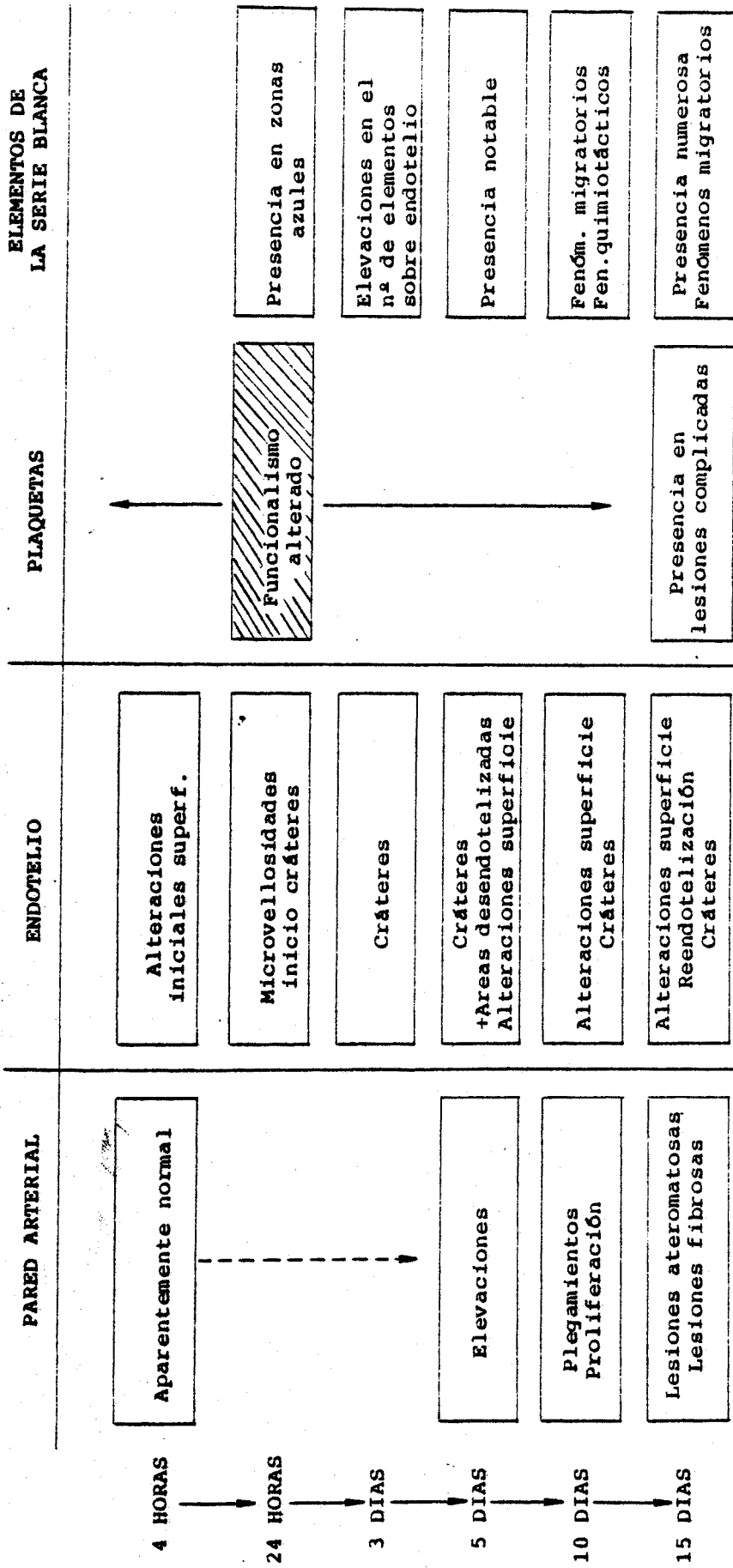


FIGURA Nº 83. CRONOLOGIA DE LAS ALTERACIONES DE LA PARED VASCULAR OBSERVABLES CON EL MICROSCOPIO ELECTRONICO DE SCANNING.

2.5. DISCUSSION

2.5. DISCUSION

El recuento de plaquetas circulantes, ha sido considerado por algunos autores como un método sencillo para el estudio de la agregación plaquetaria intravascular, (Smith 1981). Según los resultados expuestos, se observa que en la rata se produce una importante reducción en el número de plaquetas circulantes unas horas después de iniciado el tratamiento, coincidiendo con la fase hipervitamínica. Este fenómeno puede explicarse de dos formas: a) Existe una destrucción de las plaquetas, fenómeno difícilmente explicable pues no existen datos en la bibliografía de un posible efecto tóxico directo de la Vitamina D₂ sobre las plaquetas que produjese su destrucción. b) Se produce una agregación intravascular y posterior desaparición de los agregados formados.

La hipótesis más asimilable a nuestro modelo, parece ser la de una agregación intravascular, consecuencia de una hiperactividad de las plaquetas que también se detecta en las pruebas del funcionalismo plaquetario.

La disminución en el número de plaquetas a las cuatro horas, no parece guardar relación con fenómenos de adhesión y agregación sobre zonas de endotelio lesionado, pues aún existiendo ya algunos indicios de afectación endotelial, no se han podido encontrar con M.E.S. lesiones extensas cubiertas por plaquetas que pudieran justificar la caída del número de plaquetas.

La desaparición de los agregados podría producirse por atrapamiento a nivel del territorio capilar o por destrucción a nivel de bazo. Badimón et al (1982), trabajando con modelos experimentales, para el estudio de la agregación plaquetaria en diferentes animales, ha encontrado en algunas especies, fenómenos de captación de plaquetas marcadas a nivel del territorio pulmonar, cuando estas

plaquetas estaban activadas por contacto con colágeno proveniente del tendón.

Resultados parecidos a los que nosotros hemos encontrado, han sido también obtenidos por Meuleman et al (1980), que ha observado una caída del número de plaquetas en las primeras horas, y una posterior recuperación a partir del 8º día en ratas que portaban una cánula intraarterial. Este autor, sugiere que la trombocitopenia se debería a fenómenos de consumo, que luego son compensados con una nueva producción de plaquetas.

En el caso probable de existencia de fenómenos de agregación intravascular, se debe tener en cuenta que este fenómeno puede actuar "per se" como factor lesionante sobre el endotelio, independientemente de un efecto tóxico directo de la Vitamina D₂. Numano (1982) ha descrito que productos derivados de las plaquetas agregadas, son capaces de lesionar la pared vascular; El tromboxano, por ejemplo, produce contracción de las células endoteliales según se ha podido ver con M.E.S.. Larsen y Jorgensen (1982) han visto que cuando se exponen cultivos de células endoteliales a plaquetas estimuladas, aparecen signos de lesión con desgarramientos y rupturas de la membrana plasmática. Las células se contraen, pudiendo exponer la membrana basal subendotelial.

Las alteraciones del funcionalismo plaquetario, especialmente la mayor sensibilidad de las plaquetas al ADP que se observa en las primeras horas, hace pensar en la posible contribución de las plaquetas a la lesión endotelial durante esa fase. La explicación de esta alteración de las plaquetas, debe buscarse en las pequeñas modificaciones iniciales del equilibrio del Ca⁺⁺ que produce la vitamina D₂. Como es sabido, la agregación plaquetaria es un fenómeno en que el Ca⁺⁺ juega un papel primordial que hoy día,

todavía no está bien aclarado. A este aumento de la sensibilidad al ADP, sucede una normalización, y posteriormente, sobre el 5º día se produce una disminución.

La respuesta de las plaquetas al colágeno, no está modificada en las primeras horas, sin embargo, sí puede apreciarse una disminución en la respuesta de las plaquetas procedentes de ratas entre el 3º y 5º día de inducción.

Como es sabido, los receptores para el ADP y colágeno de la plaqueta son diferentes y no tienen por que verse igualmente afectados. La explicación de esta pérdida de sensibilidad de las plaquetas entre el 3º y 5º día, parece relacionada con las variaciones de la producción de PGI_2 por la pared vascular que en estos animales se encuentra precisamente aumentada en esos días, especialmente en el 5º, Moncada y Vane (1979), han señalado la importancia de las relaciones entre Tromboxano (TxA_2) y la Prostaciclina (PGI_2) para el mantenimiento de un perfecto equilibrio en la Hemostasia. La prostaciclina generada por los vasos, tendría una gran importancia en la limitación de los fenómenos trombóticos.

En nuestro modelo experimental, la presencia de niveles de prostaciclina elevados en el 3º y especialmente en el 5º día, podrían explicar la baja sensibilidad de las plaquetas frente a los agentes agregantes, ya que estas plaquetas expuestas a niveles altos de PGI_2 poseen un contenido elevado de AMP cíclico, lo que las hace menos reactivas (Tateson Moncada y Vane 1977).

Resulta de gran interés comprobar que la producción de prostaciclina es muy baja en las primeras horas de la inducción del modelo experimental. Esta observación coincidiría con las explicaciones de Gryglewski (1979) para la etiopatogenia de la arteriosclerosis. Este autor, opina

que la aterogénesis puede originarse por un fallo en la producción de prostaciclina vascular. La rata es un animal bastante resistente a la arteriosclerosis, y esta resistencia ha sido también relacionada con una mayor producción de PGI_2 (Sinzinger et al 1978). En nuestro modelo experimental, es preciso un desequilibrio en la producción de PGI_2 para vencer la resistencia de la rata a desarrollar la arteriosclerosis. Este desequilibrio se crea durante los primeros días de tratamiento hipervitamínico, en las que la pared vascular no puede producir la PGI_2 necesaria para contrarrestar los fenómenos de agregación intravascular. A partir del tercer día, con el cese de la dieta hipervitamínica, se produce la recuperación de la capacidad de síntesis de PGI_2 que sobrepasa incluso los niveles normales, como ya ha sido comentado. Entre el 10º y 15º día, la producción de PGI_2 vuelve a la normalidad y esto llama nuevamente la atención, pues se creía que la pared arteriosclerótica poseía una menor producción de PGI_2 (Sinzinger et al 1979). Este mismo autor, más recientemente ha admitido que la producción de PGI_2 puede estar aumentada en algunas fases de la presentación de la arteriosclerosis, pero de una forma pasajera (Sinzinger 1982).

Morfológicamente se comprueba que existen realmente pruebas de que la lesión se inicia como un trastorno del endotelio ya aparente en las primeras horas, que posiblemente va a conducir a un trastorno de la permeabilidad endotelial.

Las observaciones realizadas con M.E.S. en aortas de animales a los tres y cinco días, demuestran lesiones de endotelio importantes en algunos casos con desendotelización y exposición de estructuras subendoteliales, contradictoriamente no se observa la presencia de plaquetas en esas zonas. La elevación de la producción de PGI_2 por la pared vascular y la disminución de la sensibilidad de

las plaquetas al ADP y colágeno que se producen durante ese período, quizás podrían explicar esa falta de interacción plaquetas/subendotelio. Las plaquetas que según hemos podido comprobar, pueden aparecer en zonas de endotelio aparentemente normales, observación que coincide con otros autores (Born et al 1978). Solo parecen tener una limitada participación en nuestro modelo, posiblemente en los primeros días y en ningún caso un papel preponderante, como había sido sugerido por Ross y Harker (1976) en su hipótesis de la lesión endotelial repetida.

Estas observaciones, sin embargo deben de ser complementadas por estudios adicionales, ya que según han señalado recientemente Mustard et al (1982), en la rata cuando existen solo pequeñas lesiones del endotelio es difícil localizar plaquetas y en consecuencia las células musculares lisas no proliferan. Sin embargo en nuestro modelo experimental si que se produce proliferación celular (fig. 23). Igualmente, se debe admitir la posibilidad que la deposición de plaquetas fuese tan precoz y fugaz que en nuestras condiciones experimentales no hubiese sido posible su localización. Las plaquetas en nuestro modelo podrían también contribuir por otros mecanismos a la alteración del endotelio tal vez a través de productos de liberación como el TxA_2 , Serotonina o a través del metabolito de la vía de la hipoxigenasa.

Sea de cualquiera de las formas, debemos señalar que un aspecto prácticamente constante desde el inicio de la lesión ha sido la presencia de leucocitos (monocitos y macrófagos). En los primeros días (3º día) empiezan a aparecer elementos de la serie blanca fuera de las zonas en las que normalmente pueden presentarse como por ejemplo las bifurcaciones arteriales (Joris et al 1979). En etapas más adelantadas, ya aparecen en relación con las zonas lesionadas. Durante las diferentes fases de la inducción de las lesiones experimentales, los monocitos

han podido ser observados en actitudes migratorias, quimiotácticas y en procesos de aspecto reparativo.

Si hemos de ser objetivos y ciñéndonos siempre a nuestro modelo, debemos afirmar que existe una preponderancia de la participación de elementos monocitarios sobre las plaquetas, las cuales pese a evidentes cambios en su funcionalismo, no parecen intervenir directamente con las zonas endoteliales lesionadas.

Nuestros resultados se asemejarían a los obtenidos por Robertson (1980), que observa la participación de elementos leucocitarios, especialmente monocitos en las lesiones arterioscleróticas. Esta circunstancia ha sido también más recientemente admitida por Ross (1982) y Harker (1982).

Respecto al papel de las plaquetas en nuestro modelo de arteriosclerosis experimental, podríamos decir que jugaría un papel limitado y no por eso menos importante, interviniendo a través de otras vías metabólicas y liberando sustancias quimiotácticas, que favorecerían la presencia de monocitos y macrófagos que podrían jugar un papel más importante que el que se les venía asignando (Schwartz et al 1982) y que incrementaría el interés por la hipótesis un poco olvidada de la inflamación como un fenómeno ligado a la etiopatogenia de la arteriosclerosis. Confirmando esta suposición en el último Symposium sobre aterosclerosis, celebrado en Berlín (1982), la relación de macrófagos con la lesión arteriosclerótica, ocupó íntegramente una de las sesiones de trabajo, hecho que destaca la importancia futura de este campo de investigación.

2.6. CONCLUSIONES

2.6. CONCLUSIONES

Se completa el estudio de un modelo de arteriosclerosis experimental en la rata con lesiones cuya distribución, aspecto y complicaciones guardan una gran similitud con las que se observan en la enfermedad humana.

De los resultados aportados por esta tesis, se puede concluir que en este modelo:

1a). La dieta inicial de Vitamina D₂ provoca rápidamente un aumento en la agregabilidad de las plaquetas al ADP, una caída en el número de plaquetas circulantes y una disminución de la capacidad de producir PGI₂ por la pared vascular. Estos fenómenos son muy precoces pudiendo detectarse a las cuatro horas de la 1ª dosis indicando una alteración en los mecanismos de regulación de la agregación plaquetaria.

2a). Estas alteraciones funcionales coinciden con lesiones morfológicas detectables por microscopía electrónica de "scanning" que pone de manifiesto alteraciones del endotelio evidentes ya desde las cuatro horas y que persisten hasta el desarrollo de la lesión final.

3a). La agravación de las alteraciones precedentes conduce a un aumento de la permeabilidad del endotelio que se pone de manifiesto por el Azul de Evans en el segundo día de tratamiento.

4a). A partir del tercer día la pared vascular recupera su capacidad de producción de PGI₂. Se alcanzan valores ligeramente superiores a los normales en el 5º día manteniéndose en los límites de la normalidad en los días sucesivos hasta la configuración de las lesiones finales.

5a). La pared con lesiones arterioscleróticas mantiene niveles de producción de PGI_2 similares a los normales.

6a). La agregación plaquetaria al Colágeno está disminuida entre el 3º y 5º día. Existe también una pérdida de sensibilidad de las plaquetas al ADP en el 5º día

7a). A lo largo del desarrollo de las lesiones experimentales por microscopía electrónica de scanning no se han podido observar plaquetas acumuladas sobre las zonas lesionadas. Estas solo aparecen en la fase final de complicaciones trombóticas. En consecuencia en este modelo no se puede demostrar la participación de las plaquetas en la génesis de la lesión arteriosclerótica según el concepto clásico de Ross y Harker (1976).

8a). El seguimiento de las lesiones con el microscopio electrónico de scanning ha permitido demostrar la presencia precoz y constante de elementos de la serie blanca especialmente monocitos y macrófagos que pueden contribuir a la aparición de lesiones a través de otros mecanismos.

3. BIBLIOGRAFIA

ALLY, A.I., HORROBIN, D.F., (1980). Thromboxane A₂ in blood vessel walls and its physiological significance. Relevance to thrombosis and hypertension. Prostaglandins Med. 4, 431.

ALTMAN, R.F.A., (1972). A simple method for the rapid production of atherosclerosis in rats. Experientia 29, 2, 137.

Análisis de la situación sanitaria en España (1977). Subsecretaría de la Salud.

ANGELO, V., MYSLIWIEC, M., DONATI, G., (1978). Defective fibrinolytic and prostacyclin - like activity in human atheromatous plaques. Thrombos. Haemostas. 39, 535.

ANITSCHKOW, N., CHALATOW, S., (1913). Ueber experimentelle cholesterin stearose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. 24, 1.

ANTONIADES, H.N., SCHER, S.D., (1977). Radioimmunoassay of a human growth factor for BALB/c - 3T3 cells. Derivation from platelets. Proc.Nat'l Acad. Sci. USA 74,

ANTONIADES. H.N., SCHER, C.D., SILES, C.D.(1979). Purification of the human platelet-derived growth factor. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 76, 1809.

ARMSTRONG, M.L., PETERSON R.E., HOACK, J.C., MEGAN, M. B., CHENG, F.H., CLARKE, W.R., (1980). Arterial platelet accumulation in experimental hypercholesterolemia. Atherosclerosis, 36, 89.

ASCHOFF, L., (1924). Atherosclerosis, en: Lectures on Pathology. Ed. New York, Paul B. Hoeber, p. 131.

ASHFORD, T.P., FREIMAN, D.G., (1968). Platelet aggregation at sites of minimal endothelial injury. Am. J. Path. 53, 599.

AUBERT, D., (1974). Atherogenese experimentale chez la rat wistar. Atherosclerosis, 20, 2, 163.

ASTRUP, T., (1956). The biological significance of fibrinolysis. Lancet, 2, 565.

BABA, N., BASKE, W.J., JORDAN, B., LIUZZI, F., (1977). Human coronary atheromatous plaques. Am. J. Pathol. 86, 50.

BADIMON, J.J., (1980). Implicación del sistema hemostático en la etiopatogenia de la arteriosclerosis. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Univer. Barcelona.

BADIMON, J.J., BADIMON, L., VILLAVERDE, C.A., (1981). Modification of the haemostatic system by atherogenic diets in rats. Tromb. Haem., 46, 1, 345.

BADIMON, L., FUSTER, V., DEWANJEE, M., CHESEBRO, J., ROMERO, J.C., (1982). New ex vivo bioassay for platelet aggregation with ¹¹¹Indium-labeled platelets. Haemostasis, 1, 2, 44.

BAENZIGER, N.L., BECHERER, P.R., MAJERUS, P.W., (1979). Characterization of prostacyclin synthesis in cultured human arterial smooth muscle cells, venous endothelial cells and skin fibroblasts. Cell 16, 967.

- BALINT, A., VERESS, B., JELLINEK, H., (1974). Modifications of surface coat of aortic endothelial cells in hyperlipemic rats. *Pathol. Eur.* 9, 105.
- BARR, D.P., RUSS, E.M., EDER, H.A., (1951). Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am. J. Med.* 11, 480.
- BAUMGARTNER, H.R., MUGGLI, R., (1976). Adhesión and aggregation: morphological demonstration and quantitation in vivo and in vitro. En: *Platelets in Biology and Pathology*. Ilseiver/Nor-Holland. Biomedical Press. p. 23.
- BAUMGARTNER, H.R., TSCHOPP, T.B., WEISS, H.J., (1977). Platelet interaction with collagen fibrils in flowing blood. II. Impaired adhesion-aggregation in bleeding disorders. A comparison with subendothelium. *Thromb. and Haemost.* 37, 17.
- BECKER, C.G., DUBIN, T., WEIDEMAN, H.P. (1976). Hypersensitivity to tobacco antigen. *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 73, 1712,.
- BECKER, C.G., DUBIN, T., (1977). Activation of factor XII by tobacco glycoprotein. *J. Exp. Med.*, 146, 457.
- BENDITT, E.P., BENDITT, J.M., (1973). Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 70, 1753.
- BENSOUSSAN, D., LEVY-TOLEDANO, S., PASSA, J., CAEN, J., CANIVET, J. (1975). Platelet hyperaggregation and increased plasma level of von Willebrand factor in diabetics with retinopathy. *Diabetologia.* 11, 307.
- BERG. K., BORRESEN, A.L., DAHLEN, G., (1979). Effect of smoking on serum levels of HDL apoproteins. *Atherosclerosis* 34, 339.

BERNDT, M.C., PHILLIPS, D.R., (1981). Platelet membrane proteins: composition and receptor function. En : Platelets in biology and pathology, Edited, by J. Gordon. North-Holland, 43.

BIERMAN, E.L., STEIN, O., STEIN, Y., (1974). Lipoprotein uptake and metabolism by rat aortic smooth muscle cells in tissue culture. *Circ. Res*, 35, 136.

BIERMAN, A.L., ALBERS, J.J., (1975). Lipoprotein uptake cultured human arterial smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 388, 198.

BJORKERUD, S., BONDJERS, G., (1972). Endothelial integrity and viability in the aorta of the normal rabbit and rat as evaluated with dye exclusion tests and interference contrast microscopy. *Atherosclerosis*, 15, 285.

BILLAH, M.M., LAPETINA, E.G., CUATRECASAS, P., (1979). Phosphatidilinositol-specific phospholipase C of platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 90, 92.

BILLAH, M.M., LAPETINA, E.G., CUATRECASAS, P., (1980). Phospholipase A₂ and Phospholipase C activities of platelets. Differential substrate specificity, Ca requirement, pH dependence and cellular localization. *J. Bio. Chem.*, 225, 10227.

BLACKBURN, H., (1974). Progress in Epidemiology and Prevention of Coronary Heart Disease. En: Progress in Cardiology. Vol. III. Ed.: Lea & Febiger, Philadelphia, 1.

BLOOM, A.L., GIDDING, J.C., WILKS, C.J., (1973). Factor VIII on the vascular intima: Possible importance on hemostasis and thrombosis. *Nature (New Biol)*, 241, 217.

BORDIA, A., VERMA, S.K., VYAS, A.K., KHABYA, B.L., RATHORE, A.S., BHU, N., BEDI, H.K., (1977). Effect of essential oil of onion and garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 26, 379.

BORN, G.V.R. (1962). Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, Lond, 194, 927.

BORN, G.V.R. (1978). Cell adhesion mechanisms in the circulation. En: *Platelets: A Multidisciplinary Approach* Ed. by G. de Gaetano and S. Garattini. Raven Press, New York. p. 419.

BOTTCHER, C.J.F., WOODFORD, F.P., (1962). Chemical changes in the arterial wall associated with atherosclerosis. *Fed. Proc.* 21, (Supl. II), 15.

BRECHNER, P., KESSLER, M., CLIFFORD, C., et al (1973). Cholesterol ester hydrolase in aortic tissue. *Biochim. Biophys. Acta* 316, 386.

BRINSON, K., (1974). Effect of nicotine on human blood platelet aggregation. *Atherosclerosis*, 20, 137.

BROW, M.S., GOLDSTEIN, J.L., (1976). Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *New Engl. J.M.*, 294, 1386.

BUONASSISSI, V., and ROOT, M. (1975). Enzymatic degradation of heparin - related mucopolysaccharides from the surface of endothelial cell cultures. *Biochim. Biophys. Acta*, 383, 1

BURNS, R.R., and PALADE, G.E., (1968). Studies on blood capillaries, II. Transport of ferritin molecules across the wall of muscle capillaries. *J.Cell.Biol.*, 37, 277.

CAPLAN, B.A., and SCHWARTZ, C.J., (1973). Increased endothelial turnover in areas of in vivo Evans Blue uptake in the pig aorta. *Atherosclerosis*, 17, 401.

CAREW, T.E., KOSCHINSKY, T., HAYES, S.B., STEINBERG, D., (1976). A mechanism by which high density lipoproteins may slow the atherogenic process. *Lancet*, 1, 1315.

CARVALHO, A.C.A., COLMAN, R.W., LEES R.S., (1974) Platelet function in hyperlipoproteinemia. *New Engl. J. Med.* 290, 434.

CASSIDY, M., (1946). Coronary disease: Cit. por Cottet Iy Cristol R.(1980) en: *Atherosclerosis*. Ed. Edaf. Madrid.

CASTELLI, W.P., DOYLE, J.T., GORDON, T., HAMES, C.G., HJORTLAND, M.C., HULLEY, S.B., KAGAN, A., ZUKEL, W.J. (1977). HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease—The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*, 55, 767.

CAVALLERO, C., (1968). Enzyme histochemical and kinetic studie on the arterial wall of rabbits with cholesterol atherosclerosis. En: *Le Rôle de la Paroi Arterielle dans L'Athérogenèse*. Ed. by M.J. Lenegre, L. Scebat and J. Rendis. C.N. R.S., Paris, p.893.

CHANDLER., A.B., CAPMAN, I., ERHART, L.R., ROBERTS, W.C., SCHWARTZ, C.J., SINAPIUS, D., SPAIN, D.M., SHERRY, S., NESS, P.M., SIMON, T.L., (1974). Coronary thrombosis in myocardial infarctions: Report of a workshop on the role of coronary thrombosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 34, 823.

CHAPMAN I., (1969). The initiating cause of coronary artery thrombosis. An anatomic study. J. Mt. Sinai Hosp., 36, 361.

CLARK, E., (1936). Thrombosis of the aorta and coronary arteries with special reference to "fibrinoid" lesions. Arch. Path., 22, 183.

CLARKSON, T.B., LOFLAND, H.B., Jr., (1967). Response of pigeon arteries to cholesterol as a function of time. Arch. Pathol. 84, 513.

CLAWSON, B.J., (1941). Incidence of types of heart disease among 30,265 autopsies, with special reference to age and sex. Am Heart J. 22, 607.

CLERC, M., (1978). Estudio Lipídico, grupos étnicos y desarrollo económico. La Vie Medicales, 98, 32.

CLOPATH, P., MULLER, K., STAUBLI, W., BURK. R.R., (1979). In vivo and in vitro studies on endothelial regeneration. Haemostasis 8, 149.

COHEN, P., MCCOMBS, H.L., (1968). Platelets and atherogenesis. Part. 2. Amelioration of cholesterol atherogenesis in rabbits with reduced platelets counts as a result of P₃₂ administration. J. Atherosclerosis Res., 8, 389.

COLWELL, J.A., CHAMBERS, A., LAIMIUS, M., (1975). Inhibition of labile aggregation-stimulating substance (LASS) and platelet aggregation in diabetes mellitus. Diabetes, 24, 684.

COLWELL, J.A., SAGEL, J., CROOK, L., et al (1977). Correlation of platelet aggregation, plasma factor activity and myathrombocytes in diabetic subjects with and without vascular disease. Metabolism, 26, 279.

- CONSTANTINIDES, P., y ROBINSON, M., (1969).
Ultraestructural injury of arterial endothelium. I. Effect
of pH, osmolarity, anoxia and temperature. Arch. Pathol.,
88, 99.
- CONSTANTINIDES, P., (1965). Metodos de inducción
En: Experimental Atherosclerosis. Elsevier Publ., N.Y.
- CONSTANTINIDES, P., (1970). En: Experimental
atherosclerosis. Elsevier. Publ. Amsterdam, N.Y.
- COPLEY, A.L., (1979). Fibrinogen, platelets and
a new theory of atherogenesis. Tromb. Res. 14, 249.
- CORNHILL, J.F., AKINS, D., HUTSON, M., CHANDLER,
A.B., (1980). Localization of atherosclerotic lesions in the
human basilar artery. Atherosclerosis. 35, 77.
- COTTET J., and CRISTOL, R., (1980). L'Atheros-
clerose . Ed. Edaf.Madrid.
- CRAWFORD, N., TAYLOR, D.G., (1976). (1976) Bioche-
mical aspects of platelet behavior associated with surface
membrane reactivity. British Medical Bulletin. Vol. 33, 3,
199.
- CZERMAK, J., (1852). Beschreibung und mikrosko-
pische Untersuchung -Zewier ägyptischer Mumien. S.B. Akad.
Wiss, 9, 427.
- DAOUD, A., JARMOLYCH, J., ZUMBO, A., FAIN, K.,
FLORENTIN, R., (1964). "Preatheroma" phase of coronary
atherosclerosis in man. Exp. Mol. Pathol. 3, 475.

DAOUD, A.S., JARMOLYCH, J., AUGUSTYN, J.M., FRITZ, K.E., SINGH, J.K., and LEE, K.T., (1976). Regression of advanced atherosclerosis in swine. Arch. Pathol. Lab. Med. 100, 372,.

DARIA HAUST, M., (1977). Connective tissue in atherosclerosis. En : Atherosclerosis, IV, Schettler, G., Goto, Y., Hata, Y., y Klose, G.,. Springer-Verlag, New York, p. 30.

DAVIES, R.F., TOPPING, D.L., TURNER, D.M., (1976). The effect of intermittent carbon monoxide exposure on experimental atherosclerosis in the rabbit. Atherosclerosis, 24, 527.

DAY, A.J., (1967). Lipid metabolism by macrophages and its relationship to atherosclerosis. Adv. Lipid Res. 5, 185.

DAY, C.E., (1977). Japanese quail atherosclerosis research. Lab. Animal 6 (3), 28.

DAY, CH. E., PHILLIPS, W.A., SCHURR, P.E., (1979) Animal models for an integrated approach to the pharmacologic control of atherosclerosis. Artery, 5 (2), 90.

DE DUVE, C., (1974). The participation of lysosomes in the transformation of smooth muscle cells to foamy cells in the aortas of cholesterolfed rabbits. Acta Cardiol. 20 (Suppl), 9.

DETWEILER, D.K., RATCLIFFE, H.L., and LUGINBUH, L.H., (1968). The significance of naturally occurring coronary and cerebral arterial disease in animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 149, 868,

Dirección General de la Salud (1980). Ministerio de SANidad y Seguridad Social. Boletín Epidemiológico Semanal nº 1407.

DOCK, W., (1946). The predilection of atherosclerosis for the coronary arteries. *Jama* 131, 875.

DUGUID, J.J., (1946). Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary arteriosclerosis. *J. Path. Bact.* 58, 207.

DUGUID, J.B., (1949). Pathogenesis of atherosclerosis. *Lancet*, 2, 295.

DYERBERG, J., BANG, H.O., STOFFERSON, E., MONCADA, E., VANE, J.R., (1978). Polyunsaturated fatty acids, atherosclerosis and thrombosis. *Lancet*, 2, 117.

EBERS, G., (1872). Papyrus Ebers, das Hermetische Buch weber die Arzneimittel der Alter Aegypter in Hieratischer Schrift (2 v.). Ed. Engelmann Leipzig. p. 37.

EISENBERG, S., (1976). Lipoprotein metabolism and hyperlipidemia. *Atherosclerosis Reviews*, 1, 23.

ENOS, W.F., BEYER, J.C., HOLMES, R.H., (1955). Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *Jama*, 158, 912.

EPSTEIN, F.H., (1966). Coronary heart disease at younger ages epidemiology. *Acta Cardiol. (Brex)*, 21(II), 587.

ESCOLAR, G., NAVARRO, C., LOPEZ, P., VILLAVERDE, C.A., (1981). Valoración de los recuentos plaquetarios en la rata en función de los condicionantes técnicos. Nacional de la Asoc. Esp. de Farm. III Encuentro Hispano-Francés, p.75.

ESCOLAR, G., SOLER, J., MIRET, M.C., CAIRO, M.P., VILLAVARDE, C.A. (1981). Estudio evolutivo mediante microscopia óptica y microscopia eletrónica de scanning de la atherogenesis en la rata. Commun. VI Reu. Nac. Asoc. Esp. Farmac. III Encuentro Hispano Francés, 76.

FIALKOW, P.J., (1974). The origin and development of human tumors studied with cell markers. New Engl. J. Med. 291, 26.

FILLIOS, L.C., STEPHEN, D., ANDRUS, B., MANN, G.V., STARE, F.J., (1956). Experimental production of gross atherosclerosis in the rat. J. Exp. Med. 104, 539.

FINLAYSON, R., SYMONS, C., (1963). Biological aspects of occlusive vasculat disease. Ed: Chambels and Gresham. Cambridge University Press. London.

FISCHER, G.M., SWAIN, M.L., CHERIAN, K., (1980). Increased vascular collagen and elastin synthesis in experimental atherosclerosis in the rabbit. Atherosclerosis 35, 11.

FISCHER-DZOGA, K., FRASER, R., WISSLER, R.W., (1976). Stimulation of proliferation in stationary primary cultures of monkey and rabbit aortic smooth muscle cells. Part 1 (Effects of lipoprotein fractions of hyperlipemic serum and Lymph) Exp. Mol. Pathol. 24, 346.

FISHMAN, J.A., RYAN, G.B., KARNOVSKY, M.J., (1975). Endothelial regeneration in the rat carotid artery and the significance of endothelial denudation in the pathogenesis of myointeranal thickening. Lab. Invest. 32,339.

FLORENTIN, R.A., and NAM, S.C., (1968). Dietary induced atherosclerosis in miniature swine: gross and lighy microscopy observations: Time of development and morphologic characteristics of lesions. Exp. Mol. Pathol. 8, 263.

FLOREY, H.W., (1966). The endothelial cell. *Brit. Med. J.*, 2, 487.

FRANK, C.W., (1968). The course of coronary heart disease: Factors relating to prognosis. *Bull N.Y. Acad. Med.* 44, 900.

FRENCH, J.E., and JENNINGS, M.A., (1965). The tunica intimal of arteries of swine. En: *Comparative Atherosclerosis*. Ed. By J.C. Roberts Jr., R. Strausand, M.S. Cooper, Harper E., Row Publishers, New York, p. 25.

FREUNDENBERG, N., HAUBLEIN, U., (1975). The effect of endotoxin shock on the aortic endothelium of young rats. *Beitr. Path.* 156, 1.

FREUNDENBERG, N., RIESE, K.H., (1976). Characterization of cells of the normal aortic endothelium of adult rats and changes due to endotoxin shock. Part 1 (Communication - light microscopy, autoradiography, DNA cytophometry and enzyme histochemistry). *Beitr. Pathol.* 159, 125.

FRIEDMAN, R.J., STMERMAN, M.B., WENZ, B., MOORE, S., GAULDIE, J., GENT, M., TIELL, M.L., SPAET, T.H., (1977). The effect of thrombocytopenia on experimental atherosclerotic lesion formation in rabbits. *J. Clin. Invest.* 60, 1191.

FRY, D., (1969). Certain chemorheologic considerations regarding the blood vascular interface with particular reference to coronary artery disease. *Circulation*, 40 Suppl., 4, 38.

FRY, D.L., (1973). Responses of the arterial wall to certain physical factors. En: *Atherogenesis initiating factors*. Ciba Foundation Symposium 12 (new series). Excerpta Medica, North Holland Assoc. Sci. Pub, New York p. 93.

FUCHS, U., (1977). Scanning Electron Microscopy of the aorta. Prog. Biochem. Pharmacol. Karger, Basel, Switzerland. 13, 182.

FULTON, W.F.M., SUMMER D.J., (1977). Causal role of coronary artery thrombotic occlusion in myocardial infarction: Evidence of stereo-arteriography serial sections, and ¹²⁵I fibrinogen autoradiography. Am.J.Cardiol., 39,322.

FUSTER, V., LEWIS, J.C., KOTTKE B.A., RUIZ, C.E., BOWIE, E.J.W., (1977). Platelet factor 4 - like activity in the initial stages of atherosclerosis in pigeons. Throm. Res. 10, 169.

FUSTER, V., BOWIE, E.J.W., FASS, D.N., OWEN, C.A., Jr., BROWN, A.L., (1978). Arteriosclerosis in von Willebrand and normal pigs: Spontaneous and high cholesterol diet induced. J. Clin. Invest. 61,722.

FUSTER, V., BOWIE, E.J.W., FASS, D.N., (1979). Atherosclerosis in homozygous and heterozygous von Willebrand pigs fed a high cholesterol diet (Abstract). Circulation 60, (Suppl.II), 272.

FUSTER, V., BOWIE, E.J.W., FASS, D.N., OWEN, C.A., Jr., (1979). Long-term prospective study on spontaneous atherosclerosis in normal and von Willebrand pigs. (Abstract) Circulation 60, (Suppl.), 270.

FUSTER, V., (1981). Role of Platelets in the development of atherosclerotic disease and possible Interferen- with platelet inhibitor drugs. Scandinavian Journal of Haematology. Suppl. 38, 27, 1.

FUSTER, V., CHESEBRO, J. H., (1982). Coronary artery bypass graft : A model for the understanding of the progression of atherosclerotic disease and the role of platelet-inhibitor drugs (Comunicación) 7th International Congress on Thrombosis. Valencia (Spain).

GABBIANI, G., BADONNEL, M.C., MATHEWSON, S.A., and RYAN, G.B., (1974). Acute Cadmium intoxication. Early selective lesions of endothelial clefts. Lab. Invest., 30, 686.

GABBIANI, G., HÜTTNER, I., and RONA, G., (1975). Endothelial cell changes in experimental hypertension. Am. J. Pathol., 78, 40.

GAGNE, C., MOORJANI, S., BRUN, D., TOUSSAINT, M., LUPIEN, P.J., (1979). Heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis, 34, 13.

GARBARSCHE, C., MATTHIESSEN, M.E., HELIN, D., and LORENZEN, J., (1969). Arteriosclerosis and hypoxia . Part. 1 Gross and microscopic changes in rabbit aorta induced by systemic hypoxia. Histochemical studies. J. Ather. Res., 9, 283.

GAYNOR, E., BOUVIER, C., y SPAET, T.H., (1970). Vascular lesions: possible pathogenetic bases of the generalized Schartzman reaction. Science, 170, 986.

GEER, J.C., (1965). Fine structure of human aortic intimal thickening and fatty streaks. Lab. Invest. 14, 1764.

GERRARD, J.M., BUTLER, A.M., PETERSON, D.A., (1978). Phosphatidic acid releases calcium from a platelet membrane fraction in vitro. Prostaglandins Med. 1, 387.

GERRITY, R.G., CAPLAN, B.A., RICHARDSON, M., CADE, J.F., HIRST, J., and SCHWARTZ, G.C., (1975). Endotoxin-induced endothelial injury and repair. Endothelial all turnover in the aorta of the rabbit. *Exp. Molec. Pathol.* 23, 379.

GERRITY, R.G., RICHARDSON, M., SOMER, J.B., BELL, F.P., and SCHWART, C.J., (1977). Endothelial cell morphology in areas of in vivo Evans blue uptake in the aorta of young pigs. II. Ultrastructure of the intima in areas of differing permeability to proteins. *Am. J. Pathol.*, 89, 313.

GERRITY, R.G., NAITO, H.K., RICHARDSON, M., SCHWARTZ, C.J., (1979). Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Amer. J. Pathol.*, 95, 775.

GERTZ, S.D., KURGAN, A., WAJNBERG, R.S., NELSON, E., (1979). Endothelial cell damage and thrombus formation following temporary arterial occlusion. *J. Neurosurg.* 50, 578.

GILLMAN, T., GRANT, R.A., HATHORN, M., (1960). Histochemical and Chemical studies of Calciferol induced vascular injuries. *Brit. J. Exp. Path.* 41, 1, 1.

GIMBRONE, M.A., and ALEXANDER, R.W., (1975). Angiotensin II. Stimulation of prostaglandin production in cultured human vascular endothelium. *Science*, 189, 219.

GLAGOV, S., (1973). Mechanical stresses on vessels and the non-uniform distribution of atherosclerosis. *Med. Clin. North Am.* 57, 63.

GOETZL, E.J., WOODS, J.M., GORMAN, R.R., (1977). Stimulation of human eosinophil and neutrophil polymorphonuclear leukocyte chemotaxis and random migration by 12-L-Hydroxy-5, 8, 10, 14 - eicosatetraenoic acid. *J. Clin. Invest.* 59, 179.

GOLDSMITH, H.L., (1974). Blood flow and thrombosis. *Thromb. Diath. Haemoh.* 32, 35.

GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S., (1975). Lipoproteins receptors, cholesterol metabolism and atherosclerosis. *Arch. pathol.* 99, 181.

GOLDSTEIN, J.L., BROWN, G.S., (1977). The low density lipoprotein pathway and its relationship to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.* 56, 259.

GORDON, T., CASTELLI, W.P., HJORTLAND, M.C., KANNEL, W.B., DAWBER, T.R., (1977). High density lipoproteins as a protective against coronary heart disease. The framingham Study. *Amer. J. Med.* 62, 707.

GORDON, J.L., (1981). Platelet in perspective. En: *Platelets in biology and pathology*, 2 Ed. by J. Gordon, North-Holland, p. 1.

GOSPODOROWICZ, D., BROWN, K.D., BIRDWELL, C.R., ZETTER, B.R., (1978). Control of proliferation of human vascular endothelial cells: Characterization of the response of human umbilical vein endothelial cells to fibroblast growth factor, epidermal growth factor and thrombosis. *J. Cell Biol.* 77, 774.

GOTTO, A.M., (1979). Status report : Plasma Lipids lipoproteins and coronary artery disease. *Atherosclerotic Reviews*, 4, 17.

GOTTO, A.M., FOREYT, J.P., SCOTT, L.W., (1980). Hyperlipidemias and nutrition : Ongoing work. *Atherosclerosis Reviews*, 7, 169.

GRANT, M.E., PROCKOP, D.J., (1972). The biosynthesis of collagen. Parts 1, 2 and 3. New Engl. J.Med. 286, 194.

GRESHAM, G.A., HOWARD, A.N., (1960). The independent production of atherosclerosis and thrombosis in the rat. Posotish, J. Exp. Pathology, 41, 395.

GRESHAM, G.A., and HOWARD, A.N., (1962). Atherosclerosis produced by semisynthetic diet with no added cholesterol. Arch. Pathol. 74, 1.

GRESHAM, G.M., and HOWARD, D.N., (1963). Comparative histopathology of atherosclerotic lesion. Journal of Atherosclerotic. Research., 3, 161.

GRYGLEWSKI, R., VANE, J.R., (1972). The release of prostaglandins and rabbit aorta contracting substance (RCS) from rabbit spleen and its antagonism by anti-inflammatory drugs. J. Pharmacol. 45, 37.

GRYGLEWSKI, R.J., DEMBINSKA-KIEC, A., CHYTKOWSKI, A., GRYCLEWSKA, T., (1978). Prostacyclin and thromboxane A₂ biosynthesis capacities of heart arteries and platelets at various stages of experimental atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis, 31, 385.

GRYGLEWSKI, R.J., (1980). Prostacyclin and Atherosclerosis - A hypothesis. En: Atherosclerosis V. Ed. por Gotto, A.M., Smith, C.L., Allen, B., Springer-Verlag. New York, p. 762.

HAFT, J.I., FANI, K., (1973). Intravascular platelet aggregation in the heart induced by stress. Circulation, 47, 353.

HALUSHKA, P.V., LURIE, D., COLWELL, J.A., (1977). Increased synthesis of prostaglandin E - like material by platelets from patients with diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 297, 1306.

HAMBERG, M., SAMUELSON, B., (1974). Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Biol.* 71, 3400.

HAMBERG, M., SVENSSON, J., SAMMUELSSON, B., (1975). Tromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Nat'l Acad. Sci.* 72, 2994.

HARA, Y., STEINER, M., BALDINI, M.G., (1980). Characterization of the platelet aggregating activity of tumor cells. *Cancer Res.* 40, 1217.

HARKER, L.A., ROSS, R., SLICHTER, S.J., SCOTT, C. R., (1976). Homocystine-induced arteriosclerosis: The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.* 58, 731.

HARKER, L.A., HAZZARD, W., (1979) Platelet kinetics in patients with hyperlipoproteinemia: Effects of clofibrate therapy. *Circulation*, 60, 492.

HARLAN, J.M., HARKER, L.A., (1981). Hemostasis, thrombosis and thromboembolic disorders. Symposium on Prostaglandins. *Medical Clinics of North America.*, 65, 4.

HARKER, L.A., (1982). Symposium: Atherosclerosis and thrombosis (Commun.) 7th International Congress on thrombosis. Valencia. (Spain).

HARRIS, H. (1981). Regulation of motile activity in blood platelets. En: Platelets in biology and pathology. 2, Ed. by J. Gordon, North-Holland. p. 473.

HASHIMOTO, S., DAYTON, S., ALFIN-SLATER, R.B., et al (1974). Characteristics of the cholesterol esterifying activity in normal atherosclerotic rat aortas. *Cir. Res.* 34, 176.

HAUST, M.D., (1971). The morphogenesis and fate of potential and early atherosclerotic lesions in man. *Human Pathol.* 2, 1.

HIGGS, E.A., HIGGS, G.A., MONCADA, S., VANE, J.R., (1978). Prostacyclin (PGI₂) inhibits the formation of platelet thrombi in arterioles and venules of the hamster cheek pouch. *Br. J. Pharmacol.* 63, 535.

HIRANO, A., DEMBITZER, H.M., BECHER, N.H., LEVINE, S., and ZIMMERMAN, H.M., (1970). Fine structural alterations of the blood-brain barrier in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 29, 432.

HOFF, H.F., LIE, J.T., TITUS, J.L., BAJARDO, R.J., JACKSON, R.L., DEBAKEY, M.E., GOTTO, A.M., (1975). Lipoproteins in the atherosclerotic lesions—Localization of apo-low density lipoproteins in human atherosclerotic arteries from normal and hyperlipoproteinemics. *Arch. Pathol.*, 99, 253.

HOLLANDER, W., and PADDOCK, J., (1977). Synthesis of LDL and VLDL and apolipoproteins by human arteries, En: *Atherosclerosis. III.* Ed: Schettler, Weitzel, Springer-Verlag. New York, p. 30.

HOLLIS, T.M., and ROSEN, L.A. (1972). Histidine decarboxylase activity of bovine aortic endothelium and intima - media. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 141, 978.

HOLMAN, R.L., MCGILL, H.C., STRONG, J.P., GEER, J.C., (1958). The natural history of atherosclerosis: The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J. Pathol.* 34, 209.

HORNSTRA, G., HADDEMAN, E., and DON, J.A., (1978). Some investigations into the role of prostacyclin in tromboregulation. *Thrombosis Res.* 12, 367.

HOWARD, M.D., MONTGOMERY, D.C., HARDISTY, R.M., (1974). Factor VIII-related antigen in platelets. *Thromb. Res.* 4, 617.

HOWARD, B.V., MACARAK, E.J., GUNSON, D. and KEFALIDES, N.A., (1976). Characterization of the collagen synthesized by endothelial cells in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 73, 2361.

HOWARD, B.V., SAVAGE, P.J., BENNION, L.J., BENNET, P.H., (1978). Lipoprotein composition in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 30, 153.

HUTTNER, I., BOUTET, M., MORE, R.H., (1973 a). Gap junctions in arterial endothelium. *J. Cell Biol.*, 57, 247.

HUTTNER, I., BOUTET, M., MORE, R.H., (1973 b). Studies on protein passage through arterial endothelium I. Structural correlates of permeability in rat arterial endothelium. *Lab. Invest.* 28, 672.

HUTTNER, I., BOUTET, M., MORE, R.H., (1973 c). Studies on protein passage through arterial endothelium. II Regional differences in permeability to fine structural protein tracers in arterial endothelium of normotensive rat. *Lab. Invest.* 28, 678.

HUTTNER, I., BOUTET, M., RONA, G., MORE, R.H., (1973 d). Studies on protein passage through arterial endothelium. III. Effect of blood pressure levels on the passage of fine structural protein tracers through rat arterial endothelium. Lab. Invest. 29, 536.

I.M.S.(1981). (Datos de intercambio del mercado del sector farmaceutico). Publicación restringida a Industrias del sector.

IGNATOWSKY, A., (1909). Uber die Wirkung des tierischen Eiweisses aut die aorta und die parecnhymatösen Organe der Kaninchen. Virch. Arch. (Pathol. Anat.) 198,218.

IMAI, H., THOMAS, W.A., (1968). Cerebral atherosclerosis in swine: Role of necrosis in progression of diet-induced lesions from proliferative to atheromatous stage. Exp. Mol. Pathol. 8, 330.

IMAI, H., WERTEHESEN, N.T. TAYLOR, B., LEE, K. T., (1976). Angiotoxicity and arteriosclerosis due to contaminants of VSP-grade cholesterol. Arch. Pathol. Lab. Med. 100, 565.

IWATSUKI, K., CARDINALES, G.J., SPECTOR, S., UNDEFRIEND, S., (1977). Hypertension-Increase of collagen biosynthesis in arteries but not in veins. Science, 198, 403.

JAFFE, E.A., NACHMAN, R.L., BECKER, C.G., and MINICK, C.R., (1973). Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. J. Clin. Invest. 52, 2745.

JENTZER, J.H., SONNENBLICK, E.J., KIRK, E.A., (1979). Coronary and systemic vasomotor effects of prostacyclin: Implication for ischemic myocardium. En: Prostacyclin Ed. J.R. Vane and S. Bergstrom, Raven Press, p. 323.

JORGENSEN, L., ROWSELL, H.C., HOVIG, T., et al. (1967). Resolution and organization of platelet-rich mural thrombi in carotid arteries of swine. *Am. J. Pathol.*, 51, 681.

JORGENSEN, L. HOVIG, T. ROWSELL, J.C., MUSTARD, J.F., (1970). Adenosine diphosphate-induced platelet-aggregation and vascular injury in swine and rabbits. *Am. J. Pathol.* 61, 161.

JORGENSEN, L., (1971). Mechanisms of thrombosis. *Pathobiol. Annu.* 1, 139.

JORGENSEN, L. PACKHAM, M.A., ROWSELL, H.C., MUSTARD, J.F., (1972). Deposition of formed elements of blood on the intima and signs of intimal injury in the aorta of rabbit, pig, and man. *Lab. Invest.* 27, 341.

JORGENSEN, L., HAEREM, J.W., MOE, N., (1973). Platelet thrombosis and non traumatic intimal injury in man aorta. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 29, 470.

JORIS, I., MAIND, G. and RYAN, G.B.C., (1972). Endothelial contraction in vivo: A study of the rat mesentery. *Virchows Arch. (Zell Pathol.)*, 12, 73.

JORIS, I., STETZ, E., MAJNO, G., (1979). Lymphocytes and monocytes in the aortic intima. And electronmicroscopic study in the rat. *Atherosclerosis* 34, 221.

KADISH, J.L., (1979). Fibrin and atherogenesis- A hypothesis. *Atherosclerosis*, 33, 409.

KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P., MCNAMARA, P.M., (1967). The coronary profile: 12 year follow-up in the Framingham study. *J. Occup. Med.* 9, 611.

KAPLAN, K.L., BROECKMAN, M.J., CHERNOFF, A., LESZNIK, G.R., DRILLINGS, M., (1979). Platelet - granule proteins; Studies on release and subcellular localization. *Blood*, 53, 604.

KAPLAN, D.R., CHAO, F.C., STILES, C.D., ANTONIADES, H.N., SCHER, C.D., (1979). Platelet - granules contain a growth factor for fibroblasts. *Blood*, 53, 1043.

KAPLAN, K.L., (1981). Platelet granule proteins: Localization and secretion. En : *Platelets in biology and pathology 2*, Ed. by J. Gordon., North Holland., p. 77.

KARNOWSKY, M.J., (1967). The ultrastructural basic of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J. Cell. Biol.* 35, 213.

KARNOWSKY, M.J., (1970). Morphology of capillaries with special reference to muscle capillaries. En: *Capillary Permeability. Alfred Benzon Symposium II*. Edited by C.H. Crone and N.A. Lassen. Academic Press. New York., p.341.

KATZ, L.N., STAMLER, J., (1953). Experimental atherosclerosis. Ed: Thomas C.C., Springfield. Illinois. p.121.

KATZ, L.N., DICK., (1961). Experimental atherosclerosis as observed in the chicken. *Atherosclerosis I*, 93.

KERENYI, T., HORVATH, G., DETRE, Z., KURUNEZI, S., and JELLINEK, H., (1975). Permeability of the post.ischemic rat aorta. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.*, 23, 83.

KEYS, A., (1970). Coronary heart disease in seven countries. *Circulation (Suppl. I)*., 1,

KIRK, J.E., (1969). Enzymes of the arterial wall. Academic Press Inc., London.

KJELDSSEN, K., ASTRUP, P., WANSTRUP, J., (1969). Reversal of rabbit atheromatosis by hyperoxia. *Atherosclerosis* 10, 173.

KJELDSSEN, K., ASTRUP, P., and WANSTRUP, J., (1972). Ultrastructural intimal changes in the rabbit aorta after a moderate carbon monoxide exposure. *Atherosclerosis*, 16, 67.

KJELDSSEN, K., and THOMSEN, H.K., (1975). The effect of hypoxia on the fine structure of the aortic intima rabbits. *Lab. Invest.*, 33, 533.

KJELDSSEN, K., and THOMSEN, H.K., (1977). Recommended preparation method for SEM in the rabbit aorta. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, Karger Basel (Switzerland), 13, 189.

KLOTZ, O., (1906). Experimental production of Arteriosclerosis. *Brit. Med. J.* 2, 1767.

KLOTZ, O., MANNING, M.F., (1911). Fatty streaks in the intima of arteries. *J. Pathol. Bacteriol.*, 16, 211.

KNIERIEM, H.J., (1967). Electronmicroscopic study of bovine arteriosclerotic lesions. *Am. J. Pathol.* 50, 1035.

KNIERIEM, H.J., KAO, V.C.Y., WISSLER, R.W., (1968). Demonstration of smooth muscle cells in bovine atherosclerosis: An immunohistochemical study. *J. Atheroscler. Res.* 8, 125.

KNIERIEM, H.J., (1970). Electron microscopic studies on the significance of smooth muscle cells in the pathohistogenesis of arteriosclerosis. *Beitr. Pathol. Anat.* 140, 298.

KNIERIEM , H.J., BONDJERS, G., BJORKERUD, S., (1973). Electron microscopy of intimal plaques following induction of large superficial mechanical injury (transverse injury) in the rabbit aorta. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.*, 359, 267.

KOCH, A. HOFFMAN, K., STECK, W., HORSCH, A., HENGEN, N., MORL, H., HARENBERG, J., SPORH, V., WEBER, E., (1980). Acute cardiovascular reactions after cigarette smoking. *Atherosclerosis*, 35, 67.

KOTHARI, H.V., MILLER, B.J., KRITCHEVSKY, D., (1973). Aortic cholesterol esterase: Characteristics of normal rat and rabbit enzyme, *Biochim. Biophys. Acta*, 296, 446.

KOTTKE, B.A. SUBBIAH, M.T.R., (1978). Pathogenesis of atherosclerosis concepts based on animals models. *Mayo Clin. Proc.* 53, 35.

KRAMSCH, D.M., FRANZBLAN, C., HOLLANDER, W., (1971). The protein and lipid composition of arterial elastin and its relationship to lipid accumulation in the atherosclerotic plaque. *J. Clin. Invest.* 50, 166.

KRAMSCH, D.M., HOLLANDER, W., (1973). The interaction of serum and arterial lipoproteins with elastin of the arterial intima and its role in the lipid accumulation in atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.*, 52, 236.

KRITCHEVSKY, D., TEPPER, S.A., WESSELINOVITCHD, D., and WISSLER, R.W., (1973). Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis. Part. 13. Randomized peanut oil. *Atherosclerosis*, 17, 115.

KRITCHEVSKY, D., TEPPER, S.A., KIM, H.K., STORY, J.A., VESSELINOVITCH, D. and WISSLER, R.W., (1976). Experimental atherosclerosis in rabbits led cholesterol free-diets. 5. Comparison of deanut, corn, butter, and coconutoils. *Exp. Mol. Pathol.* 24, 375.

LAIN ENTRALGO, P., (1973-1976). *Historia universal de la medicina*. Ed. Salvat. Barcelona.

LAMBERSON, H.V., and FRITZ, K.E. (1974). Immunological enhancement of atherogenesis in rabbits. Persisten susceptibility to atherogenetic diet following experimentally induced serum sickness. *Arch. Pathol.* , 98, 9.

LARSEN, T., JORGENSEN, L., (1982). Platelet dependent injury of endothelial cells (Commun.), 6th International Symposium on Atherosclerosis. Berlin.

LEAK, L.V., and KATO, F., (1972). Electron microscopic studies of limphatic capillaries during early inflammation. I. Mild and severe thermal injuries. *Lab. Invest.*, 26, 572.

LEE, K.T., KIM, D.N., and THOMAS W.A., (1970). Method for rapid production in swine of advanced coronary occlusive disease with myocardial infarction and sudden death. *Circulation* 42 (Suppl. III). 9, 14.

LEHNER, N.D.M, CLARKSON, T.B., LOFLAND, H.B., (1971). The effect of insulin deficiency, hypothyroidism and hypertension on atherosclerosis in the squirrel monkey. *Exp. Mol. Pathol.*, 15, 230.

- LEUNG, Y.M., GLAGOV, S., MATHEWS, M.B., (1976). Cyclic stretching stimulates synthesis of matrix components by arterial smooth muscle cells in vitro. *Science*, 191, 475.
- LEWIS, J.C., KOTTKE, B.A., (1977). Endotelial damage thrombocyte adhesion in pigeon atherosclerosis. *Science*. 196, 1007.
- LITTRE, E., (1839). Oeuvres complètes d'Hipocrates 10 vols. Ed. Baillière. Paris.
- LOBER, P.H., (1953). Pathogenesis of coronary sclerosis. *Arch. Pathol.*..55, 357.
- LOBSTEIN, L., (1829). Traité d'Anatomie pathologique. T. II. p. 550.
- LOFLAND, H.B., jr. MOURY, D.M., HOFFMAN, C.W., et al. (1965). Lipid metabolism in pigeon aorta during atherogenesis. *J. Lipid. Res.* 6, 112.
- LUFT, J.H., (1971). Ruthenium red and violet II. *Animal tissues. Anta. Rec.* , 171, 369.
- LUGINBUHL, H., and JONES; J.E.T., (1965). The morphology of spontaneous atherosclerotic lesions in aged swine. En: *Comparative Atherosclerosis*. Ed. by J.C. Roberts, Jr. R., Straus and H.S. Cooper. Harper E Row Publishers, New York, p. 3.
- MACA, R.D., and HOAK, J.C., (1974). Endothelial injury and platelet aggregation associated with acute lipid mobilization. *Lab. Invest.* 30, 589.

MACINTYRE, D.E. (1981). Platelet prostaglandin receptor. En: Platelets in biology and pathology, 2. Ed. by J. Gordon, North Holland, p. 211.

MAHLEY, R.W., WEISGRABER, K.H., INNERARITYT, (1974). Canine lipoproteins and atherosclerosis II. Characterization of the plasma lipoproteins associate with atherogenic and non-atherogenic hyperlipidemia. Circ. Res. 35, 722.

MAJNO, G., (1965). Ultrastructure of the vascular membrane. En: Handbook of physiology Sect. 2, Vol. III, . Circulation, Ed. by W.F. Hamilton and P. Dow, American Physiological Society. Wasington D.C. p. 2293.

MAJNO, G., SHEA, S.A., LEVENTHAL, M.M., (1969). Endothelial contraction induced by histamine-type mediators. An electron microscopic study. J. Cell Biol., 42, 647.

MALLORY, F.B.(1913). The infections lesions of blood vessels. En: The Harvey lectures (1912.1913). Pub. por J.B. Lippincotl, Philadelphia.

MALMROS, H., STERNBY, N.H., (1968). Induction of atherosclerosis in dogs by a Thiouracilfree semisintetic diet containing cholesterol and hidrogenated coconout - orl. Prog. Biochem. Pharmac., 4, 482.

MARCHAND, F., (1904). Uber Arteriosklerose (Athero-Sklerose): Erstes referat. Verh Kong Inn. Med., 21.

MARCUS, A.J., (1978). The role of lipids in platelets function with particular reference to the arachidonic pathway. J. Lipid Res., 19, 793.

MCCULLAGH K.G., BALIAN, G., (1975). Collagen characterization and cell transformation in human atherosclerosis. *Nature*, 258, 73.

MCCULLY, K.S., (1969). Vascular pathology of homocystinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.*, 56, 111.

MCGILL, H.C., GEER, J.C. (1963). The human lesion, fine structure. En: *Evolution of the Atherosclerotic Plaque*. Edited by R.J. Jones, Chicago, University of Chicago Press, p. 65.

MCGILL, H.C. Jr. (1968). *The Geographic Pathology of Atherosclerosis*. Baltimore, Ed: Williams & Wilking Company.

MCGILL, H.C. (1971). From pathogenesis to prevention. En: *The pathogenesis of Atherosclerosis*. Edited by R.W. Wissler and J.C. Geer. Williams & Wilking, Baltimore., p. 239.

MCNUTT, N.S., and WEINSTEIN, R.S., (1973). Membrane ultrastructure at mammalian intercellular functions. En: *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. Vol. 26, Ed. by J.A.V. Butler and D. Noble . Pergamon Press, Oxford, England. p. 45.

MEULEMAN, D.G., VOGEL, G.M.T., DELFT, A.M.L. (1980). Effects of intra.arterial cannulation on blood platelet consumption in rats. *Thrombosis Research*, 20, 45.

MILLER, G.J., MILLER, N.E., (1975). Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet*, 1, 16.

MILLER, N.E., FORDE, O.H., RHELLE, D.S., MJOS, O. D., (1977). The Tromso Heart Study. High density lipoproteins and coronary heart disease - A prospective case control study, *Lancet*, 1, 965.

MINICK, C.R., and INSULL, W., (1973). Scanning electron microscopy of endothelial changes resulting from immune injury. *Circulation*, 48, 4, 15. Abst. 61.

MIRET, M.C., (1980). Histopatologia evolutiva de la arteriosclerosis experimental en la rata. Tesina Facultad de Farmacia. Univer. de Barcelona.

MITCHELL, J.R.A., SCHWARTZ, C.J., (1963). The relation between myocardial lesions and coronary artery disease. II. A selected group of patients with massive cardiac necrosis or scanning. *Br. Heart J.*, 25, 1.

MONCADA, S., GRYGLEWSKI, R., BUNTING, S., VANE, J.R., (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263, 663.

MONCADA, S., TATESON, J.E., VANE, J.R., (1977). Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentrations in human platelets. *Prostaglandins*, 13, 389.

MONCADA, S., HERMAN, A.G., HIGGS, E.A., VANE, J.R., (1977). Differential formation of prostacyclin (PGX) or PGI₂ by layers of the arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of the vascular endothelium. *Thromb. Res.* 11, 323.

MONCADA, S., VANE, J.R., (1979). Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood vessels. *New England J. Med.* 300, 1142.

MONCADA, S. VANE, J.R., (1979). Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmac. Rev.* 30, 292.

MOORE, S. MERSEREAU, W.A., (1968). Microembolic renal ischemia, hypertension, and nephrosclerosis. *Arch. Pathol.* 85, 623.

MOORE, S. LOUGH, J., (1970). Lipid accumulation in renal arterioles due to platelet aggregate embolism. *Am. J. Pathol.*, 58, 283.

MOORE, S. (1973). Thromboatherosclerosis in normolipemic rabbits: A result of continued endothelial damage. *Lab. Invest.* 29, 478.

MOORE, R.B., LONG, J.M., MATTS, J.P., AMPLATZ, K., VARCO, R.L., BUCWALD, H., (1979). The Posch Group: Plasma lipoproteins and coronary arteriography in subjects in the program on the surgical control of hyperlipidemias. *Atherosclerosis*, 32, 101.

MORDASINI, R., FREY, F., FLURY, W., et al (1977). Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *New England J. Med.*, 297, 1362.

MORRIS, C.J., BRADBY, G.V.H., WALTON, K.W., (1978). Fibrous long-spacing collagen in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 31, 345.

MORRISON, A.D., BERWICK, L., ORCI, L., and WINEGRAD, A.L., (1976). Morphology and metabolism of an aortic intima media preparation in which an intact endothelium is preserved. *J. Clin. Invest.*, 57, 650.

MOSS, A.J., (1975). Profile of high risk in people known to have coronary heart disease: A review. *Circulation*, 52 (Suppl. 3), 147.

MOSS, A.J. DE CAMILLA, J., DAVIS, H., BAYER, L., (1976). The early post-hospital phase of myocardial infarction: Prognostic stratification. *Circulation*, 54, 581.

MURPHY, E.A., ROWSELL, H.C., DOWNIE, H.G., ROBINSON G.A., MUSTARD; J.F., (1962) Encrustation and atherosclerosis: The analogy between early in vivo lesions and deposits which occur in extracorporeal circulations. *Can Med. Assoc. J.* 87, 259.

MUSTARD, J.F., MURPHY, E.A., (1963). Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man. *Br. Med. J.* I, 846.

MUSTARD, J.F., (1969). The fate of thrombi. In: *Thrombosis*. Ed. S. Sherry, K.M. Brinkhous, E. Genton y J.M. Stengle. *Nat. Acad, of Sci, Washington*, p. 496.

MUSTARD, J.F., PACKHAM, M.A., (1977). Platelets and diabetes and diabetes mellitus. *New England J. Med.* 297, 1345.

MUSTARD, J.F., PACKHAM, M.A., KINLOUGH, RATHBONE, R.L., (1982). Mechanism of action of inhibitors of platelet function. (Communic.) Reunion du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose. Strasbourg. (France).

National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis: Arteriosclerosis (DHEW Publication No. (NIH). (1971). Washington DC, Government Printing Office, Vol. 2, 72, 219.

NEEDLEMAN, P., KULKARNI, P.S., RAZ, A., (1977). Coronary tone modulation: Formation and actions of prostaglandins, endoperoxides and thromboxanes. *Science*, 195,409.

NEEDLEMAN, P., BRONSON, S.D., WYCHE, A., SIVAKOFF, M., NICOLAOU, K.C., (1978). Cardiac and renal prostaglandin I₂ biosynthesis and biological effects in isolated rabbit tissues. *J. Clin. Invest.* 61, 839.

NELSON, E., GERT, S.D., RENNELS, M.L., FORBES, M.S., and KAWAMURA, J., (1976). Scanning and transmission electron microscopic studies of arterial endothelium following experimental vascular occlusion. En: *The cerebral vessel wall*, Edited by J. Cervos-Navarro and F. Matakas. Raven Press, New York, p. 33.

NELSON, E., GERTZ, S.D., FORBER, M.S., RENNELS, M.L., HEALD, F.P., KAHN, M.A., FARBER, T.M., MILLER, E., HUSAIN, M., EARL, F.L., (1980-1981). Endothelial lesions in the aorta of egg yolk fed miniature swine: A study by scanning and transmission electron microscopy. *Exper. and Molec. Pathol.* (En prensa).

NEMERSON, Y., MAYNARD, J., and PITLICH, F.A.C. (1973). Activation of blood coagulation by tissue factor . New York Heart Association. Symposium on the Intima, New York.

NIEWIAROWSKI, S., GOLDSTEIN, S., (1973). Interaction of cultured human fibroblasts with fibrin-modification by drugs and aging in vitro. *J. Lab. Clin. Med.* 82, 605.

NIEWIAROWSKI, S. (1981). Platelet release reaction and secreted proteins. En: *Haemostasis and thrombosis*. Ed. by A. L. Bloom and D.P. (Thomas, Churchill Livingstone. p. 73.

NIMNI, M.E., (1974). Collagen: Its structure and function in normal and pathological connective tissue. *Semin. Arthritis Rheum*, 4, 95.

NUMANO, F., (1977). Progression and regression of atherosclerosis. *Asian Med. J.*, 20, 625.

NUMANO, F., (1982). Prostaglandins, cyclic nucleotides and atherosclerosis (Communc.), 6th International Symposium on Atherosclerosis . Berlin.

NURDEN, A.T., CAEN, J.P. (1975). Specific roles for platelet surface glycoproteins in platelet function. *Nature*, 255, 720.

NURDEN, A.T., CAEN, J.P., (1978). Membrane glycoproteins and human platelet function. *Brit. J. of Hematology* 38, 155.

NYMAN, D., (1980). Von Willebrand factor dependent platelet aggregation and adsorption of factor VIII related antigen by collagen. *Thromb. Res.* 17, 209.

OLSSON, A.G., (1980). Intravenous-prostacyclin for ischaemic ulcers in peripheral. *Lancet*, II, 1076.

O.M.S. (W.H.O.), (1958). Classification atherosclerosis lesions W.H.O. Tech. Reg. Ser. 143, 4.

PACKHAM, M.A., ROWSELL, H.C., JORGENSEN, L., MUSTARD, J.F., (1967). Localized protein accumulation in the wall of the aorta. *Exp. Mol. Pathol.* 7, 214.

PANDOLFI, M., ALMER, L.O., HOLMBERG, L., (1974). Increased von Willebrand-antithrombin factor A in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 52, 823.

PARKER, F., and ODLAND, G.E., (1966). A light microscopic, histochemical and electron microscopic study of experimental atherosclerosis in rabbit coronary artery and comparison with rabbit aorta atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 48, 451.

PAZ-GUEVARA, A.T., HSU T.H., WHITE, P., (1975). Juvenile diabetes mellitus after 40 years. *Diabetes*, 24, 559.

PENINGTON, D.G., (1981). Formation of platelets
En: *Platelets in biology and pathology*, 2. Ed. by J. L. Gordon, North Holland, p. 19.

PESONEN, E., (1974). Coronary wall thickening in children: An analysis of the factors associated with the growth of arterial layers. *Atherosclerosis*, 20, 173.

PIPER, P.J., VANE, J. R., (1969). Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonisms by anti-inflammatory drugs. *Nature*, 223, 29.

POMETTA, D., MICHELI, H., SVENRAM, A., JORNAT, C., (1979). HDL lipids in close relates of coronary heart disease patients. *Atherosclerosis*, 34, 419.

POSTON, R.N., and DAVIES, D.F. (1974). Immunity and inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. A review. *Atherosclerosis*, 19, 353.

PRIOR, J.T., KURTZ, D.M., ZEIGLER, D.D., (1961). The hypercholesterolemic rabbit. An aid to understanding arteriosclerosis in man? . Arch. Pathol. 71, 672.

PUGATCH, E.M.J., FOSTER, E.A., MAC FARLANE, G.E. and POOLE, J.C.F., (1970). The extraction and separation of activator and inhibitors of fibrinolysis from bovine endothelium and mesothelium. Br. J. Haematol. 18, 669.

RADHAKRISHNAMURTHY, B., BERENSON, G.S., DALFERES, E.R., (1977). Complex carbohydrates of arterial wall connective tissue. En: Atherosclerosis IV. Ed. Schettler, G., Goto, Y., Hata, Y., y Klose, G., . Springer. Verlag. New York. p. 353.

RAMD, J.H., SUSSMAN, I.L., GORDON, R.E., CHU, S.V., SOLOMON, V., (1980). Localization of factor VIII-related antigen in human vascular subendothelium. Blood 55, 752.

REICHL, D., SIMONS, L.A., MYANT, N.B., PFLUG, J.J., MILL, G.L., (1973). The lipids and lipoproteins of human peripheral lymph with observations on the transport of cholesterol from plasma and tissues into lymph. Clin. Sci. Mol. Med. 45, p. 313.

REIDY, M.A., BOWYER, D.E., (1977). Scanning electron microscopy of arteries: The morphology of aortic endothelium in haemodynamically stressed areas associated with branches. Atherosclerosis, 26, 181.

Report of the National Commission on Diabetes to the Congress of the United States. (1976). Washington D.C. Government. Printing Office, DHEW Publication N^o (NIH). Vol. 3 Part. 2, 77, 1022.

Report of the Hypertension Task Force of the National Heart, Lung and Blood Institute (1979). U.S. Department of Health, Education and Welfare, DHEW. Publication Nos. Washington D.C. (NIH) 9 Vol. p. 79.

RHOADS, G.G., GULBRANSEN, C.L., KAGAN, A., (1976). Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. New Engl. J. Med., 294.

RICHARDSON, J.B., and BEAULNES, A. (1971). The cellular site of action of angiotensin. J. Cell. Biol., 51, 419.

RITTENHOUSE-SIMMONS, S., DEYKIN, D., (1981). Release and metabolism of arachidonate in human platelets. En: Plateles in biology and pathology. 2. Ed. By J. Gordon p.349.

ROBERT, B., SZIGETI, M., DE ROUETTE, J.C., ROBERT, L., BOUISSOU, H., FABRE, M.R. (1971). Studies on the nature of the "microfibrillar" component of elastic fibres. Europ. J. Biochem. 21, 507.

ROBERT, L., KADER, A., ROBERT, B., (1974). The macromolecules of the intercellular matrix of the arterial wall: Collagen, elastin, proteoglycans, and glycoproteins. Adv. Exp. Med. Biol. 43, 85.

ROBERTS, J.C., JR., MOSES, C., WILKINS, R.H. (1959). Autopsy studies in atherosclerosis. I. Distribution and severity of atherosclerosis in patients dying without morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe. Circulation, 20, 511.

ROBERTS, W.C., (1972). Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. Circulation, 42, 215.

ROBERTSON, A.L. (1980). Arterial Endothelium in the initial stages of atherogenesis. En : Atherosclerosis V. Ed. Gotto, A.M., Smith, C.L., Allen, B., Springer-Verlag. New York . p.103.

ROKITANSKY, C., Von., (1852). A Manual of Pathological Anatomy. En: Translated Ed. by G.E. Day, London, Sydenham Society, vol. 4, p. 261.

ROSS, R. (1982). Arterial wall cells and mitogens (Comunic.) 6 th International Symposium on Atherosclerosis. Berlin.

ROSS, R., KLEBANOFF, S.J., (1971). The smooth muscle cell. I. In vivo synthesis of connective tissue proteins. J. Cell Biol., 50, 159.

ROSS, R., GLOMSET, J.A., (1973). Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science 180, 1332.

ROSS, R., GLOMSET, J. KARIYA, B., HARKER, L.A., (1974). A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 71, 1207.

ROSS, R., GLOMSET, J.R., (1976). The pathogenesis of atherosclerosis. New Engl. J. Med., 295, 369.

ROSS, R., GLOMSET, J.A., and HARKER, L.A., (1976). Endothelium, platelets and smooth muscle in a atherogenesis. En: Cerebral Vascular Diseases. Ed. by P. Scheinberg. Raven Pres., New York.

ROSS, R., VOGEL, A., (1978). The platelet derived growth factor. *Cell.*, 14, 203.

ROWSELL, H.C., HAGARDT, B., DOWNIE, H.G., MUSTARD, J.F., MURPHY, E.A., (1966). Adrenaline and experimental thrombosis. *Br. J. Haematol.* 12, 66.

ROWSELL, H.C., DOWNIE, H.G., and MUSTARD, J.F., (1960). Comparison of the effect of egg yolk or butter on the development of atherosclerosis in swine. *Canad. Med. Assoc. J.*, 83, 1175.

RUFFER, M.A., (1977). On arterial lesion in Egyptian mummies 1580-525 a C. *J. Pathol. Bact.* 15, 453.

RUTHERFORD, R.B., ROSS, R., (1976). Platelet factors stimulate fibroblasts and smooth muscle cells quiescent in plasma serum to proliferate. *J. Cell Biol.* 69, 196

SAKARIASSEN, K.S., BOLHUIS, P.A., SIXMA, J.J., (1979). Human blood platelet adhesion to artery subendothelium is mediated by factor VIII von Willebrand factor bound to subendothelium. *Nature*, 279, 636.

SCHETTLER, G., (1977). *En: Atherosclerosis IV.* Springer. Verlag. Berlin. Heidelberg, New York, p.21.

SCHROR, K., DARIUS, H., MATZKY, R., and OHLENDORF, R., (1981). The antiplatelet and Cardiovascular actions of a new Carbacyclin derivative (ZK 36374). Equipotent to PGI₂ in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 316, 252.

SCHWARTZ, C.J., GERRITY, R.G., LEWIS, L.J., (1978). Arterial Endothelial Structure and Function with Particular Reference to Permeability. En Atherosclerosis Reviews . Vol. 3, Ed. by R. Paoletti and A.M. Gotto. Jr. Raven Press. New York. p. 109.

SCHWARTZ, C.J., GERRITY, R.G., SPRAGUE, E.A., HAGENS, M.R., REED, C.T., GUERRERO, D.L. (1980). Ultrastructure of the Normal Arterial Endothelium and Intima. En Atherosclerosis V Ed. Schettler, G. Springer-Verlag. New York. p. 112.

SCHWARTZ, C.J., SPRAGUE, E.A., KELLEY, J.L., (1982). Role of blood monocytes in atherogenesis. (Comunc.) 6 th International Symposium on Atherosclerosis. Berlin.

SCOTT, R.F., THOMAS, W.A., LEE, W.M., REINER, J.M., FLORENTIN, R.A., (1979). Distribution of intimal smooth muscle cell masses and their relationship to atherosclerosis, 34, 291.

SCWARTZ, S.M., STEMERMAN, M.B., and BENDITT, E.P. (1975). The aortic intima: II. Repair of the lining after mechanical denudation. Am. J. Pathol. 81, 15.

SHAPIRO, S., WEINBLATT, E., FRANK, C., (1970). The HIP study of the incidence and prognosis of coronary disease. Work tables and figures. New York. The Health Insurance Plan of Greater. New York.

SHATTIL, S.J., BENNETT, J., COLMAN, R.W., et al (1977). Abnormalities of cholesterol-phospholipid composition in platelets and low density lipoproteins of human hyperbetalipoproteinemia. J. Lab.Clin.Med. 89,341.

SHATTOCK, B.D., (1909). Microscopic sections of the aorta of king Mehephtak. Lancet 1, 319.

SHEPRO, D., BATBOUTA, J.C., ROBBLEE, L.S., CARSON, M.D., and BELMARICH, F.A. (1975). Serotonin transport by cultured bovine aortic endothelium. Arc. Res., 36, 799.

SHIMAMOTO, Y., YAMASHITA, Y., NUMANO, F., et al (1971). Scanning and transmission electron microscopic observation of endothelial cells in the normal condition and in initial stages of atherosclerosis. Acta Pathol. Jpn., 21,93.

SHIMAMOTO, T. (1977). Enhancement of regression of human atherosclerosis. En : Atherosclerosis IV Schettler, G., Goto, Y., Hata, Y., y Klose, G. Springer-Verlag. New York. p. 422.

SHIMAMOTO, T., KOBAYASHI, M., TAKAHASHI, T., NUMANO, F., MOOROKA, S., (1977). Myocardial infarction experimetically induced by thromboxane A₂ . (Abstract) Circulation, 56, (suppl.III), 123.

SHIO, H., FARQUHAR, M.G., DE DUVE, C., (1974). Lysosomes of the arterial wall. IV. Cytochemical licalization of acid phosphatase and catalase in smooth muscle cells and foam cells from rabbit atheromatous aorta. Am. J. Pathol. 76, 1.

SHOLLEY, M.M., GIMBRONE, M.A., and COTRAN, R.S., (1977). Cellular migration and replication in endothelial regeneration. Lab. Invest. 36, 18.

SIMIONESCU, N., SIMIONESCU, M., and PALADE, G.E. (1973). Permeability of muscle capillaries to exogenous myoglobin. *J. Cell. Biol.*, 57, 424.

SIMIONESCU, M., SIMIONESCU, N., and PALADE, G.E., (1975). Segmental differentiations of cell functions in the vascular endothelium: The microvasculature. *J. Cell. Biol.*, 67, 863.

SIMPSON, C.F., (1961). The etiology and pathology of dissecting aneurism in turkeys (Thesis). University of Minnesota. Minneapolis.

SINZINGER, H., SILBERBAUM, K., WAGNER, O., WINTER, M., AVERSWALD, W., (1978). Prostacyclin . Preliminary results with vascular tissue of various species and its importance for atherosclerotic involvement. *Atherogenese*, 3 , 123 .

SINZINGER, H., WINTER, M., FEIGI, W., SILBERBAUER, K., AVERSWALD, W., (1979). Prostacyclin (PGI₂) - generation by different types of human atherosclerosis lesions. *Lancet*, 2 .

SINZINGER, H., (1982). PGI₂ - formation, plasma factor platelet sensibility and PGI₂ - degradation in coronary heart disease (Comunc.) 6th International Symposium on Atherosclerosis. Berlin.

SKAER, R.J. (1981). Platelet degranulation. En: *Platelets in biology and pathology*. 2. Ed. By J. Gordon. North Holland. p. 321.

SLACK, J., EVANS, K.A., (1966). The increased risk of death from ischemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischemic heart disease. *J. Med. Genet.* 3, 239.

SMALL, D.M., (1977). Cellular mechanisms for lipid deposition in atherosclerosis. *New Engl. J. Med.* 297, 873.

SMITH, E.B., (1974). The relationship between plasma and tissue lipids in human atherosclerosis. *Adv. Lipid. Res.* , 12, 1.

SMITH, E.B., ALEXANDER, K.M., MASSIE, I.B., (1976). Insoluble "fibrin" in human aortic intima - Quantitative studies on the relationship between insoluble "fibrin", soluble fibrinogen and low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 23, 19.

SMITH, E.G., (1908). The unwrapping of Pharaou. *Brit. Med. J.* 1, 342.

SMITH, G.M., (1981). A Study of intravascular platelet aggregation by continuous platelet counting. *Trends in Pharmacological Sciences*, 105.

SOMER, J.B., SCHWARTZ, C.J. (1972). Focal (³H) cholesterol uptake in the pig aorta. Part. 2. Distribution of (³H) cholesterol across the aortic wall in areas of high and low uptake in vivo. *Atherosclerosis*, 16, 377.

SOS, J., GARI, T., KEMENY, T., RIGO, J., BUDAVARI, I., (1960). Alimentary provocation of infarctoid cardiac lesions in rats. *Acta Med. Acad. Sc. Hung.* Part. 16, 2, 189.

SOS, J. (1961). At experimentalis hypertonia es cardiopathica alimentaria tenyzoj. *Magy. Ind. Alcad. Biol. Orv. Ind. Osztal. Icözl*, 12, 91.

SOSENKO, J.M., BRESLOW, J.L., MIETTINEN, O.S., GABBAY, K.H., (1980). Hyperglycemia and plasma lipid levels. A prospective study of young Insulin-dependent diabetic patients. *New England J. Med.* 302, 650.

SPAET, T.H., and GAYNOR, E., (1970). Vascular endothelial damage and thrombosis. *Adv. Cardiol.* 4, 47.

SPAET, H., STENERMAN, M.B., VEITH, F.J., and LEJNIEKS, I., (1975). Intimal injury and regrowth in the rabbit aorta: Medial smooth muscle cells as a source of neo-intima. *Cir. Res.* 36, 58.

SRINIVASAN, S.R., RADHAKRISHNAMURTHY, B., DALFERES, E.R., BERENSON, G.S., (1979). Collagenase solubilized lipoprotein glycosaminoglycan complexes of human aortic fibrous plaque lesions. *Atherosclerosis*, 34, 105.

SSOLOWJEW, A., (1929). Experimentelle Untersuchungen ueber die Bedeutung von lokaler Schaedigung-tner die Lipoidablagerung in der Arterienwand. *Z. Exp. Med.* 69, 94.

ST.CLAIR, R.W., (1976). Metabolism of the arterial wall and atherosclerosis. *Atherosclerosis Reviews*, 1, 61.

STACHELBERGER, H., REDL, H., RING, F., SINZINGER, H., (1977). Some remarks on arterial tissue preparation for S.E.M. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, Kargen Basel (Switzerland), 13, 196.

STARY, H.C., (1976). Coronary artery fine structure in rhesus monkeys - The early atherosclerotic lesion and its progression. *Prim. Med.* 9, 359.

Stat. Bull. Metropol. Life Ins. Coomp.
(1974) ., 55, p. 8 .

STEBBENS, W.E., (1966). The basal attachment of endothelial cells. J. Ultrastruct. Res., 15, 389.

STEIN, Y., GLANGEAND, M.C., FAINARA, M., STEIN, O., (1975). The removal of cholesterol from aortic smooth muscle cells in culture and Landschutz ascites cells by fractions of human high-density apolipoprotein. Biochim. Biophys. Acta, 380, 106.

STEMERMAN, M.B., ROSS, R., (1972). Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electronmicroscope study. J. Exp. Med. 136, 769.

STEWART, G.J., RITCHIE, W.G.M., LYNCH, P.R., (1974). Venous endothelial damage produced by massive sticking and emigration of leukocytes. Amer. J. Pathol., 74, 507 .

STILL, W.J.S., DENNISON, S., (1974). The arterial endothelium of the hypertensive rat. Arch. Pathol. 97, 337.

STRONG, J.P., MCGILL, H.C., Jr., (1963 a). The natural history of aortic atherosclerosis: Relationship to race, sex and coronary lesions in New Orleans. Exp. Mol. Pathol. 2. Suppl. 1, 14.

STRONG, J.P., MCGILL, H.C., Jr., (1963 b). The natural history of coronary atherosclerosis. Am. J. Pathol., 40, 37 .

STUART, M.J., GERRARD, J.M., WHITE, J.G., (1980).
Effecto of cholesterol on production of thromboxane B by
platelets in vivo. *New Engl. J. Med.* 302, 6.

SUBBIAH, M.T.R., DICKE, B.A., (1976). On the
cholesteryl ester hydrolase activity in the microsomal
and supernatant fractions of pigeon aorta. *Atheroscle-
rosis*, 24, 575.

SUBBIAH, M.T.R., KOTTKE, B., (1978). Patho-
genesis of atherosclerosis. Concepts based on animal
models. *Mayo Clin. Proc.*, 53, 35.

SVENSSON, J., HAMBERG, M., SAMMUELSSON, B.,
(1975). Prostaglandin endoperoxides. IX. Characteriza-
tion of rabbit aorta contracting substance (RCS) from
guinea pig lungs and human platelets. *Acta Physiol.
Scand.*, 94, 222.

SWELL, L., FIELD, H., Jr., SCHOOLS, P.E., et
al (1960). Lipid fatty acid composition of several areas
of the aorta in subjects with atherosclerosis. *Proc.
Soc. Exp. Biol. Med.*, 105, 662.

SZCZEKLIK, A., NIZANKOWSKY, R., SKAWINSKI, S.,
SZCZEKLIK, J., GLUSZKO, P. and GRIGLEWSKI, R.J., (1979).
Succesful therapy of advanced arteriosclerosis oblite-
rans with prostacyclin. *Lancet*, i, 1111.

SZCZEKLIK, A., and GRYGLEWSKI, R.J., (1981).
Treatment of vascular disease with prostacyclin. En :
Clinical Pharmacology of prostacyclin. Ed. Lewis, P.
J. & O'Grady J., Raven Press. New York , p. 159.

TAKANO, T., BLACK, W.J., PETERS, T.J., et al (1974). Assay, kinetics, and lysosomal localization of an acid cholesteryl esterase in rabbit aortic smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 249, 6732.

TALL, A.R., SAMLL, D.M., (1978). Plasma high density lipoproteins. *New Engl. J. Med.*, 299, 1232.

TATESON, J.E., MONCADA, S., VANE, J.R., (1977). Effects of Prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentrations in human platelets. *Prostaglandins*, 13, 389 .

THOMAS, W.A., HARTROFI, W.S., (1959). Myocardial infarction in rats led diets containing high fat, cholesterol, thiouracil and sodium colate. *Circulation*, 19, 65.

THOMSEN, H.K., (1974). Carbon monoxide induced atherosclerosis in primates. An electro-microscopic study on the coronary arteries of *Macaca irus* monkeys. *Atherosclerosis*, 20, 233.

TIELL, M.L., STEMERMAN, M.B., SPAET, T.H., (1978). The influence of the pituitary on arterial intimal proliferation in the rat. *Circ. Res.* 42, 644.

TIMPERLY, W.R., PRESTON, F.E., WARD, J.D., (1974). Cerebral intravascular coagulation in diabetic ketoacidone. *Lancet*, 1, 952.

TIMPERLY, W.R., WARD, J.D., PRESTON, F.E., et al. (1975). A reassessment of small vessel disease in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 11, 379.

TS'AO, C.H., (1979). Vascular substances that modulate blood to vessel interactions. *Artery*, 3, 248.

URRY, D.W., (1974). On the molecular basis for vascular calcification. *Perspect. Biol. Med.*, 18, 68.

VARGAFTIG, B., ZIRINIS, P., (1973). Platelet aggregation induced by arachidonic acid is accompanied by release of potential inflammatory mediators distinct from PGE₂ and PGF₂. *Nature New Biol.* 244, 114.

VELICAN, D., VELICAN, C., (1979). Fibrous plaques occurring in the coronary arteries of children. *Atherosclerosis*, 33, 201.

VELICAN, C., VELICAN, D., (1979). Some particular aspects of the microarchitectura of human coronary arteries. *Atherosclerosis*, 33, 191.

VESSELINOVITCH, D., WISSLER, R.W., FISCHER-DZOGA, K., HUGHES, R., DU BIEN, L., (1974). Regression of atherosclerosis in rabbits. I. Treatment with low fat diet, hyperoxia and hypolipidemic agents. *Atherosclerosis*, 19, 259.

VESSELINOVITCH, D., (1979). Animal models of atherosclerosis, their contributions and Pitfalls. *Artery* S(3), 193.

VILLVERDE, C.A., ESCOLAR, G., VALDECASAS, F.G., (1975). Aspectos etiopatogénicos de la arteriosclerosis en ratas. Resum. Comunic. I Congreso Nac. C. Fisiológicas, 64.

VILLAVERDE, C.A., BADIMON, L., ESCOLAR, G., VALDECASAS, F.G., (1976 a). The role of hiperlipemia and fibrinolysis in the rat experimental atherosclerosis and myocardial infarction. Abstr. Book II 7th. Europ. C. Cardiology, 185.

VILLAVERDE, C.A., ESCOLAR, G., BADIMON, L., VALDECASAS, F.G., (1976 b). Etiopathogenic aspects of atherosclerosis in rat. En: Proc.Int.C. Angiology. Ed. K. seki, Y. Meshima, 1977, p.285.

VILLAVERDE, C.A. BADIMON, L., VALDECASAS, F.G., (1976 c). Thrombosis and fibrinolytic system in the rat experimental atherosclerosis. En: Atherosclerosis IV. Ed. G. Schettler, Y. Gotto, Y. Hata, G. Klose, N.Y., 1977, p. 622.

VILLAVERDE, C.A., ESCOLAR, G., MASSANET, L., MARTINEZ, J.C., VALDECASAS, F.G., (1978 a). Los lipidos en la aterogenesis experimental en la rata. Arch. Farmacol. Toxicol. IV, 1, 100.

VILLAVERDE, C.A., MARTINEZ, J.C., MASSANET, L., BADIMON, L., VALDECASAS, F.G., (1978 b). Experimental atherosclerosis: survival and spontaneous regression. Abstr. XI Int. C. Angiology, 534.

VILLAVERDE, C.A., MASSANET, L., MARTINEZ, J. C., BADIMON, L., VALDECASAS, F.G., (1978 c). Clofibrate influence on rat experimental atherosclerosis. Abstr. 7th Int. C. Pharmacology. 1197.

VILLAVERDE, C.A. MIRET, M.C., (1980). Arteriosclerosis. Conocimientos actuales del problema. Apoyación experimental al estudio de su evolución. Ed. Lab. Roger. S.A. Barcelona.

VILLAVERDE, C.A. (1981 a). Atherosclerosis experimental, 40 años de Farmacología en España. Ed. Fac. Med. Univ. Central Barcelona, 254 .

VILLAVERDE, C.A., ESCOLAR, G., MIRET, C., (1981 b). Estudio histoquímico de la participación del calcio en el desarrollo de la lesión arteriosclerótica. Arch. Farm. Toxicol., VII, 1, 83.

VILLAVERDE, C.A., BADIMON, L., ESCOLAR, G., BADIMON, J.J., VALDECASAS, F.G., (1981 c). Atherogenesis lipid hypothesis and clofibrate. Thromb. Haemost., 46, 1, 434.

VIRAG, S., (1980). Experimental Models of Atherosclerosis (the insudative theory). Meth. and Find Exptl. Clin. Pharmacol. 2 (3), 111.

VIRCHOW, R., (1971). Cellular Pathology: As based upon physiological and pathological histology. (Traslated from the second German edition by F. Chance). New York, Dover Publications.

WAGNER, W.D., and CLARKSON, T.B., (1975). Comparative primate atherosclerosis II. A Biochemical study of lipids, calcium and Collagen in atherosclerotic arteries. Exp. Mol. Pathol. 23, 96.

WALTON, K.W., (1975). Pathogenetic mechanism in atherosclerosis. Amer. J. Cardiol., 35, 542.

WARREN, B.A., JEYNES, B.J., CHAUVIN, W.J., (1978). SEM studies of atheromatous plaques in man and the interaction of blood with plaque contents in experimental animals. Scanning Electron Microscopy, 11, 441.

WATERS, D.D., HALPHEN, C., THEROUX, P., DAVID, P.R., MIZGALA, H.F., (1978). Coronary artery disease in young women: Clinical and angiographic features and correlation with risk factors. *Am. J. Cardiol.*, 42, 41.

WEBER, G., FABBRINI, P., and RESI, L., (1973). Ultrastructural aspects of the rabbit aortic endothelial surface in the early phases of experimental cholesterol atherogenesis. *Arterial Wall*, 1, 83.

WEBER, G., FABBRINI, P., RESI, L., (1974). Scanning and transmission electronmicroscopy observations on the surface lining of aortic intimal plaques in rabbits on a hypercholesterolemic diet. *Virchow's Arch. A. Path. Anat. Histl.*, 364, 325.

WEBER, G., (1975). Ultrastructural surface aspects of the aortic endothelium of rabbits during the early phases of experimental atherogenesis at birth and during lactation. En : *The Arterial Wall in Atherogenesis*, Ed. by C. Cavallero, Piccin, Padova, p. 73.

WEIBEL, E.R., PALADE, G.E. (1964). New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J. Cell. Biol.* 23, 101.

WEINSTEIN, D., CAREW, T.E., and STEINBERG, D., (1974). Uptake of low density lipoprotein by porcine aortic muscle cells with inhibition of cholesterol synthesis. *Circulacion*, (suppl.) 3, 70, 49.

WEIIS, H.S., (1959). Variation in appearance cholesterol concentration and weigth of the chicken aorta with age and sex. *J. Gerontol.*, 14, 19.

WEISS, H.J., BAUMGARTNER, H.R., TSCHOPP, T.B., TURITTO, V.T., COHEN, D., (1978). Connection by factor VIII of the impaired platelet adhesion to subendothelium in the von Willebrand's disease. *Blood*, 51, 267.

WEISS, H.J., TURITTO, V.T., (1979). Prosta. cyclin (Prostaglandin I₂, PGI₂) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium. *Blood*, 53, 244.

WELCH, C.C., PROUDFIT, W.L., SONES, F.M., SHIRLEY, E.K., SHELDON, W.C., RAZAVI, M., (1970). Cine-coronary arteriography in young men. *Circulation*, 42, 647.

WELSH, M.J., LEWIS, L.J., and HOAK, J.C., (1974). Phagocytosis by cultured human endothelial cells. *Fed. Proc.*, 33, 632.

WENNMALM, A., (1978). Effect of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. *Br. J. Pharmacol.*, 64, 559.

WESOLOWSKI, S.A., FRIES, C.C., SABINI, A.M., SAWYER, P.N., (1965). The significance of turbulence in hemodynamic systems and in the distribution of the atherosclerotic lesion. *Surgery*, 57, 155.

WEXLER, B.C., (1964). Spontaneous arteriosclerosis in repeatedly bred male and female rats. *J. Atheroscler. Res.*, 4, 57.

WEXLER, B.C., (1979). Spontaneous arteriosclerosis in old male, virgin, Sprague-Dawley rats. *Atherosclerosis*, 34, 277.

WHITE, J.G., GERRARD, J.M., (1978). Platelet morphology and ultrastructure of regulation mechanisms involved in platelet activation. En: Platelet a Multidisciplinary Approach. Ed. by G. deetano and S. Garantini. Raven Press. New York. p. 17.

WIDMER, L.K., et al (1967). Zür Häufigkeit des Gliedmsenarterienverschlusses bei, 1846, berufstätigen Männern. Schweiz Med. Wschr., 97, 102.

WIGHT, T.N., and ROSS, R., (1975). Proteoglycans in primate arteries: Ultrastructural localization and distribution in the intima. J. Cell. Biol. 67, 660.

WISSELER, R.W., GETZ, G.S., VESSELINOVITCH, D., FRAZIER, L.E., and HUGHES, R.H., (1966). Acute severe experimental atherosclerosis in thesus menkeys. Fed. Proc. 25, 597.

WISSELER, R.W., and VESSELINOVITCH, D., (1966). Atherosclerosis in nonhuman primates. En : Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine (vol. 21), Ed. by C.A. Brandly, C.E. Cornelius, C.F. Simpson, Academic Press, N.Y. p. 351.

WISSELER, R.W., (1968). The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme?. J. Atheroscler. Res. 8, 201.

WISSELER, R.W., VESSELINOVITCH, D., (1968). Comparative pathogenetic patterns in atherosclerosis. Adv. Lipid Res. 6, 181.

WISSELER, R.W., VESSELINOVITCH, D., (1974). Differences between human and animal atherosclerosis. En: Atherosclerosis III, Ed. by G. Schettler and A. Weizl., p. 319.

WISSELER, R.W., VESSELINOVITCH, D., (1975). Regression of atherosclerosis in experimental animals and man. Verh Dtsch. Ges. Inn. Med., 81, 857.

WOLINSKY, H., FOWLER, S., (1978 a). Participation of lysosomes in atherosclerosis. New Engl. J. Med. 299, 1173.

WOLINSKY, H., GOLDFISCHER, S., CAPRON, L., et al. (1978 b). Hydrolase activities in the rat aorta. I. Effects of diabetes mellitus and Insulintreatment. Cir. Res. 42, 821.

WRIGHT, H.P. (1972) Mitosis patterns in aortic endothelium. (1972). Atherosclerosis, 15, 93.

YAMAGUCHI, H., TORIKATA, C., TAKEUCHI, H., KAYEGAMA, K., (1973). Morphological changes of the endothelium in lung with administration of soluble immuno complexes. Acta Path. Jap., 23, 51.

YU, S.Y., BLUMENTHAL, H.T., (1967). The calcification of elastic tissue. En: The Connective Tissue Ed. by B.M., Wagner and D.E., Smith. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 17.

ZEMPLENYI, T., (1968). Enzyme biochemistry of the arterial wall. Lloyd-Luke, Ltd., London, p. 224.

ZIMMERMAN, T.S., RATNOFF, O.D., POWELL, A.E., (1971). Immunological differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease. J. Clin. Invest. 50, 244.

ZINSERLING, W.D., (1935). Untersuchungen über Atherosklerose. 1. Über die Aortaverfettung bei Kindern. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 255, 677.

