



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ:
ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΣΥΝΕΚΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

ΜΑΡΙΑ Ι. ΡΗΓΑ
Καρδιολόγος

Αθήνα
Οκτώβριος 2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χριστόδουλος Στεφανάδης

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ελευθέριος Τσιάμης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Κωνσταντίνος Τούτουζας

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Τούσουλης

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Αθανάσιος- Μελέτιος Δημόπουλος

Πρύτανης Πανεπιστημίου Αθηνών

Χριστόδουλος Στεφανάδης

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ελευθέριος Τσιάμης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Κωνσταντίνος Τούτουζας

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Κωνσταντίνα Αγγέλη

Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Στο σύζυγό μου,
Σταμάτη Μπερή

Στις κόρες μου,
Ελένη και Σταυρίνα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μετά από μια συναρπαστική διαδρομή, η μακρόχρονη αλλά συνάμα επίπονη αναζήτηση και προσέγγιση νέων δεδομένων έφθασε στο τέλος της. Σε τούτο το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους τους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου στην προσπάθειά μου αυτή και που χωρίς αυτούς η ολοκλήρωση της μελέτης θα ήταν αδύνατη.

Αρχικά, θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη για τη συμπαράστασή του κατά τη διάρκεια των πολυετών διδακτορικών μου σπουδών.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Καθηγητή κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη για την στήριξή του στο έργο μου καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια της θητείας μου στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Τούτουζα, για την τιμή που μου έκανε να βρίσκομαι ανάμεσα στους συνεργάτες του τα τελευταία εννέα χρόνια. Τον ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και δείχνει κατά τη μακρόχρονη συνεργασία μας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα επίσης τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ελευθέριο Τσιάμη, επιβλέποντα καθηγητή στην παρούσα διατριβή, για την ηθική στήριξή του και για την πολύτιμη βοήθεια που μου πρόσφερε κάθε φορά που τη χρειαζόμουν.

Ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια κα Κωνσταντίνα Αγγέλη, μέλος της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για την ηθική και επιστημονική αρωγή που μου παρείχε.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Αντιπρύτανη, Καθηγητή Γεωλογίας και Παλαιοντολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Μιχαήλ Δερμιτζάκη, χωρίς την έμπρακτη υποστήριξη του οποίου δε θα μπορούσα να έχω φτάσει ως εδώ.

Επιπλέον, δε θα μπορούσα να μην απευθύνω ευχαριστίες στον καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γεώργιο Γιαννόγλου, ο οποίος με τον ιδιαίτερο ζήλο του για την έρευνα μου έδωσε κίνητρα για να ολοκληρώσω την επίπονη αυτή ερευνητική εργασία.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στο συνεργάτη μου καρδιολόγο κ. Ιωάννη Χατζηζήση καθώς και στον ειδικευόμενο καρδιολόγο, συνεργάτη μου κ. Ανδρέα Γιαννόπουλο για την πολύτιμη και ουσιαστική συμβολή τους στην ερευνητική αυτή προσπάθεια. Οι γνώσεις τους και η αγάπη τους για την έρευνα αποτελεί παράδειγμα για κάθε νέο επιστήμονα που θέλει να εμβαθύνει στην επιστήμη. Ευχαριστώ επίσης ιδιαίτερα όλους τους συνεργάτες μου στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Μηχανικής και Αθηροσκλήρωσης της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης για την βοήθειά τους και την άψογη συνεργασία μας από την πρώτη στιγμή. Πολύτιμη στάθηκε και η βοήθεια της επεμβατικής καρδιολόγου κ. Κωνσταντίνας Μπούκη, η οποία συνέβαλε ουσιαστικά στη συλλογή δεδομένων με την εισαγωγή σημαντικού αριθμού ασθενών στη μελέτη. Χωρίς τη βοήθειά της δε θα είχε ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής υπό την διεύθυνση του Καθηγητή κ. Χριστόδουλου Στεφανάδη, γιατί ο καθένας συνέβαλε με τον τρόπο του στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και σε όλους τους δικούς μου ανθρώπους, που με αγάπη και υπομονή με στήριξαν και με στηρίζουν όλα αυτά τα χρόνια.

Μαρία Ι. Ρήγα
Οκτώβριος 2015

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα.....	11
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.1. Εισαγωγή.....	30
1.2. Ανατομία του αρτηριακού τοιχώματος.....	33
1.2.1 Το αγγειακό ενδοθήλιο.....	35
1.3. Μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης.....	37
1.3.1 Γένεση της αθηρωματικής πλάκας.....	37
1.3.2 Ο ρόλος της LDL στη δημιουργία φλεγμονής στο αρτηριακό τοίχωμα....	38
1.3.3 Ο σχηματισμός του νεκρωτικού πυρήνα.....	40
1.3.4 Νεοαγγειογένεση και ενδοπλακική αιμορραγία.....	42
1.3.5 Αρτηριακή αναδιαμόρφωση (remodeling).....	43
1.4. Ιστολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας.....	45
1.5. Μηχανισμοί πρόκλησης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.....	46
1.5.1 Ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.....	47
1.5.2 Διάβρωση (erosion).....	51
1.5.3 Ασβεστωμένα οζίδια (calcified nodules).....	52
1.6. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης - Η ενδοθηλιακή διατμητική τάση	51
1.6.1 Ο ρόλος της χαμηλής ενδοθηλιακής διατμητικής τάσης στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.....	53

1.6.1.1. Ο ρόλος του χαμηλού ESS στην αρτηριακή αναδιαμόρφωση.....	54
1.7 Μέθοδοι απεικόνισης της αθηρωματικής βλάβης.....	56
1.7.1 Αγγειογραφία.....	56
1.7.2 Ενδαγγειακές απεικονιστικές τεχνικές.....	57
1.7.2.1 Η Οπτική Συνεκτική Τομογραφία.....	57
1.7.2.1.1. Ευρήματα OCT στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.....	59
1.7.2.1.2 OCT και αρτηριακή αναδιαμόρφωση.....	62
1.7.2.2. Το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS).....	64
1.7.3 Μέθοδοι ανίχνευσης λειτουργικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής βλάβης	67
1.7.3.1 Η ενδοστεφανιαία θερμογραφία.....	67
1.7.3.2 Η ενδοθηλιακή διατμητική τάση (ESS).....	67
1.7.4 Συνδυασμός τεχνικών για την ανίχνευση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.....	69
2. <u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
2.1 Σκοπός της μελέτης.....	72
2.2 Μεθοδολογία.....	72
2.2.1. Πληθυσμός της μελέτης.....	72
2.2.1.1. Κριτήρια αποκλεισμού.....	73
2.2.1.2. Καταγραφή ιστορικού.....	73
2.2.1.3. Έλεγχος βιοχημικών δεικτών.....	74
2.2.1.4. Ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος.....	75

2.2.1.5. Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος.....	75
2.2.2. Σχεδιασμός μελέτης.....	75
2.2.2.1 Στεφανιογραφία.....	75
2.2.2.2. Οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT – 3D OCT).....	75
2.2.2.2.1.Τρισδιάστατη ανακατασκευή των στεφανιαίων αρτηριών με τη χρήση γεωμετρικά-ορθής 3D OCT.....	76
2.2.2.2.2. 3D OCT: Συγκριτική μελέτη με 3D IVUS και 3D QCA.....	79
2.2.2.1 Περιοχές ανάλυσης.....	82
2.2.2.1. Υπολογισμός ενδοθηλιακής διατμητικής τάσης (ESS) – κατηγορίες ESS.....	83
2.2.2.2. Μορφολογικά χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών – Κατηγοριοποίηση αθηρωματικών πλακών.....	84
2.2.2.3. Στένωση του αυλού και αρτηριακή αναδιαμόρφωση (remodeling).....	86
2.2.2.4. Ανάλυση δεδομένων / Inter-observer and intra-observer agreement	86
2.2.3. Στατιστική ανάλυση.....	88
2.2.4. Παρακολούθηση ασθενών (Follow up).....	88
2.3. Αποτελέσματα.....	90
2.3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	91
2.3.2. Ανάλυση μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών της πλάκας.....	93

2.3.2.1.	Ανάλυση μορφολογικών χαρακτηριστικών	93
2.3.2.2.	Συσχέτιση του ESS με χαρακτηριστικά πλάκας υψηλού κινδύνου.....	97
2.3.2.3.	Ανάλυση του ESS και των μορφολογικών χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου σε κάθε κατηγορία ινωδοαθηρώματος.....	98
2.3.2.4.	Σχέση του τύπου του αυλού με το ESS και τον τύπο της αθηρωματικής πλάκας.....	101
2.3.2.5.	Τύπος ESS σε μη-στενωτικά και στενωτικά ινωδοαθηρώματα.....	102
3.	<u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	
3.1	Συζήτηση.....	104
3.1.1.	Η δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ ESS και πλάκας υψηλού κινδύνου	105
3.1.2	ESS και διαμόρφωση του αρτηριακού αυλού ως απάντηση στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας.....	106
3.2	Περιορισμοί μελέτης.....	107
3.3	Κλινικές εφαρμογές – Μελλοντικές προοπτικές.....	108
4.	<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	110
5.	<u>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ</u>	120
6	<u>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</u>	121

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Ρήγα Μαρία

Όνομα πατρός: Ιωάννης

Όνομα μητρός: Ελένη

Ημερομηνία γέννησης: 2 Ιανουαρίου 1970

Τόπος γέννησης: Μέγαρα Αττικής

Υπηκοότητα: Ελληνική

Διεύθυνση οικίας: Άγγελου Βενετσιάνου 10, 18900 Σαλαμίνα

Τηλέφωνο: 6974432081

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: ma.riga@yahoo.com

Οικογενειακή Κατάσταση: έγγαμος, μητέρα 2 παιδιών.

2. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

Σταδιοδρομία	25/2/2009	Κτήση τίτλου της ειδικότητας της Καρδιολογίας από την Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αθηνών «Ιπποκράτειο».
	24/2/2009	Έναρξη διδακτορικής διατριβής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών
	26/11/2004	Πρόσληψη σε θέση έμμισθης ειδικευόμενης καρδιολογίας στην Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αθηνών «Ιπποκράτειο» προς τελική κτήση ειδικότητας καρδιολογίας.
	28/10/2001	Εκπλήρωση 2ετούς εκπαίδευσης στην ειδικότητα της Παθολογίας σε θέση έμμισθης ειδικευόμενης στην Α' Παθολογική Κλινική του Νοσ/μείου Π.Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»
	25/10/1999	Πρόσληψη σε θέση έμμισθης ειδικευόμενης παθολογίας στην Α' Παθολογική Κλινική του Νοσ/μείου Π.Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο» προς τελική κτήση ειδικότητας καρδιολογίας.
	30/10/1997	Εκπλήρωση υποχρέωσης υπηρεσίας υπαίθρου 16μηνιας θητείας στο Π.Ι. Μανεσίου του Κ.Υ. Καλαβρύτων.
	07/06/1996	Διορισμός και ανάληψη υποχρέωσης υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι. Μανεσίου του Κ.Υ. Καλαβρύτων.
	16/04/1996	Λήψη Άδειας Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος.
	21/03/1996	Κτήση πτυχίου Ιατρικής (21/3/1996) από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, με βαθμό πτυχίου ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ.
	1989	Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών με σειρά επιτυχίας «ΠΡΩΤΗ» κατά τις εισαγωγικές εξετάσεις του ακαδημαϊκού έτους 1989- 1990

Σπουδές	1989-1996	Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών. Βαθμός ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ.
Γλώσσες	Αγγλικά 12-1987	Απόκτηση Lower- First Certificate in English- University of Cambridge.
Εργασιακή Εμπειρία	2009 -σήμερα	Άσκηση της Ιατρικής ως Καρδιολόγος σε ιδιωτικό ιατρείο
	26/11/2008	Εκπλήρωση 4ετούς εκπαίδευσης στην ειδικότητα της Καρδιολογίας σε θέση έμμισθης ειδικευόμενης στην Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αθηνών «Ιπποκράτειο».
	28/10/2001	Εκπλήρωση 2ετούς εκπαίδευσης στην ειδικότητα της Παθολογίας σε θέση έμμισθης ειδικευόμενης στην Α' Παθολογική Κλινική του Νοσ/μείου Π.Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»
	1996-1997	Ανάληψη και εκπλήρωση της υπόχρεης υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π.Ι. Μανεισίου του Κ.Υ. Καλαβρύτων.
Τιμητικές Διακρίσεις	2013	Απονομή χρηματικού βραβείου Ερευνητικής Εργασίας στο 34ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο της ΕΚΕ
	2012	Βραβείο καλύτερης εργασίας στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας (ESC Congress 2012)
	2011-2015	Χορήγηση υποτροφίας στα πλαίσια του προγράμματος «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας –

ΗΡΑΚΛΕΙΤΟΣ II»

- 12/1989 Εκδήλωση απονομής χρηματικού βραβείου και διπλώματος από το Κοινωνικό και Πνευματικό Κέντρο Χολαργού για την πρότευση στις εισαγωγικές εξετάσεις του ακαδημαϊκού έτους 1989- 1990 στην Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών.
- 11/1989 Εκδήλωση απονομής βραβείου ZONTA από τον Όμιλο Ζόντα Αθηνών για την πρότευση στις εισαγωγικές εξετάσεις του ακαδημαϊκού έτους 1989- 1990 στην Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών.
- 1989 Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών με σειρά επιτυχίας «ΠΡΩΤΗ» κατά τις εισαγωγικές εξετάσεις του ακαδημαϊκού έτους 1989- 1990

3. ΚΡΙΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ (REVIEWER) ΔΙΕΘΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

- 1/Clinical Cardiology
- 2/Catheterization and Cardiovascular Interventions

4. ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

- 1/ Μέλος της Ελληνικής Ιατρικής Εταιρείας Παχυσαρκίας
- 2/ Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας
- 3/ Μέλος της διεθνούς ομάδας εργασίας International Working group on Intracoronary OCT Standardization and Validation

5. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 1. Συμπόσιο Φυσιολογίας και Φυσιολογικής Θεραπείας, Αργοςτόλι Σεπτέμβριος 1997
- 2. 27 ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα Μάιος 2001
- 3. 31ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα Μάιος 2005
- 4. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics VI, Athens, Greece, October, 2005
- 5. CARDIO ATHENA 2006 - International Meeting on Cardiovascular Medicine, April 2006, Athens, Greece
- 6. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics VII, September 2006
- 7. CARDIO ATHENA 2007 - International Meeting on Cardiovascular Medicine, March 2007, Athens, Greece
- 8. 12th Conference of International Society for Holter and Non-invasive Electrocardiology, Athens, June 2007
- 9. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics VIII, September 2007
- 10. 6th International Congress of Cardiology, Hellenic College of Cardiology, Athens, Greece, November 2007
- 11. CARDIO ATHENA 2008 - International Meeting on Cardiovascular Medicine, March 2008, Athens, Greece
- 12. 7th International Congress of Cardiology, Hellenic College of Cardiology, Athens, Greece, November 2008
- 13. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics IX, September 2008
- 14. ESC Congress 2008, Munich, Germany

6. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. Μετεκπαιδευτικά σεμινάρια της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Υπέρτασης 2001-2002
2. Μετεκπαιδευτικά σεμινάρια της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας 2003
3. Μετεκπαιδευτικά σεμινάρια της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Υπέρτασης 2003-2004

7. ΜΕΛΟΣ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics VII, September 2006
2. 12th Conference of International Society for Holter and Non-invasive Electrocardiology , Athens, June 2007
3. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics VIII, September 2007
4. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics IX, September 2008
5. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics X, October 2009
6. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics XI, September 2010
7. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics XII, September 2011

8. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ

Ελληνικά και διεθνή συνέδρια όπου παρουσιάστηκαν επιστημονικές εργασίες

A. Ελληνικά

1. Χ.Κωτσιοπούλου,Α.Αναστασάκης,Κ.Ριτσάτος,Μ.Ρήγα,Δ.Μαραγιάννης,Η.Σεβδαλής, Ν.Μάμαλης,Χ.Στεφανάδης. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: η ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση δεν είναι σταθερό εύρημα.
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,48, συμπλ.Α ,104:2007

2. Κ.Τούτουζας,Ν.Κipshidze,Μ.Δρακοπούλου,Β.Μάρκου,Γ.Καράμπελας,Μ.Ρήγα,Ε.Τσιάμη ς,Χ.Στεφανάδης. Ενδοστεφανιαία ακτινοβολία με δέσμη ερυθρού φωτός(red light) για θεραπεία υψηλού κινδύνου μη ενοχών αρωματικών πλακών , για πρώτη φορά σε άνθρωπο.(13)
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,47, συμπλ.Β ,16:2006
3. Κ.Τούτουζας, Μ.Δρακοπούλου, Β.Μάρκου, Γ.Καράμπελας, Μ.Ρήγα, Χ.Στεφανάδης. Increased myocardial heat production is found in patients with systolic heart failure(26)
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,47, συμπλ.Β ,47:2006
4. G.Giannopoulos,P.Dilaveris,V.Batchvarov,A.Synetos,M.Riga,K.Hnatkova,M.Malik,C.Stefanadis. Prospectively demonstrated prognostic value of the ventricular gradient for risk stratification of post myocardial infraction patients(29)
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,47, συμπλ.Β ,48:2006
5. Β.Μάρκου,Κ.Τούτουζας,Μ.Δρακοπούλου,Μ.Βαβουρανάκης,Γ.Καράμπελας,Χ.Πάτσα,Μ.Ρήγα,Χ.Στεφανάδης. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά ενόχων αρωματικών πλακών στον ενδοστεφανιαίο υπέρηχο παρουσιάζουν συσχέτιση με την θερμική τους ετερογένεια.(92)
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,47, συμπλ.Β ,54:2006
6. Β.Μάρκου,Μ.Δρακοπούλου,Κ.Τούτουζας,Μ.Βαβουρανάκης,Γ.Καράμπελας,Χ.Πάτσα,Μ.Ρήγα, Χ.Στεφανάδης. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν αυξημένη θερμική ετερογένεια των ενόχων αρωματικών πλακών ως αποτέλεσμα έντονης φλεγμονώδους διεργασίας.(150)
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,47, συμπλ.Β ,68:2006
7. Γ.Καράμπελας,Κ.Τούτουζας,Β.Μάρκου,Μ.Ρήγα,Χ.Πάτσα,Ε.Στεφανάδη,Ρ. Virmani,Χ.Στεφανάδης. Πρώτη πειραματική εφαρμογή επικαλυμμένων με μπεβασιζουμάμπη stent με μανδύα φωσφορυλοχολίνης,με σκοπό την αναστολή των vasa vasorum της αθηρωματικής πλακάς.(274)
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,47, συμπλ.Β ,110:2006
8. Γ.Καράμπελας,Κ.Τούτουζας,Μ.Ρήγα,Μ.Δρακοπούλου,Β.Μάρκου,Χ.Πατσά,Χ.Στεφανάδης. Εμφύτευση επικαλυμμένου με μπεβασιζουμάμπη stent με μανδύα φωσφορυλοχολίνης για πρώτη φορά σε άνθρωπο, με σκοπό την αναστολή των vasa vasorum της αθηρωματικής πλάκας.(275)
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,47, συμπλ.Β ,110:2006

9. Μ.Δρακοπούλου,Κ.Τούτουζας,Σ.Βαϊνά,Β.Μάρκου,Μ.Ρήγα,Ι.Καράμπελας,Χ.Δηλαβέρης, Χ.Στεφανάδης. Αυξημένη παραγωγή θερμότητας σε ασθενείς με μειωμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης και τη συστηματική φλεγμονή.
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,48, συμπλ.Α ,18:2007
10. Η.Σανιδάς,Ε.Βαβουρανάκης,Θ.Παπαιωάννου,Μ.Ρήγα,Κ.Τζάνος,Π.Αγγελόπουλος, Π.Αρίδα,Α.Παταλιάκας,Χ.Στεφανάδης. Μελέτη της σύστασης και των μορφολογικών χαρακτηριστικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας μεσω του ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος και της εικονικής ιστολογίας.
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,48, συμπλ.Α ,19:2007
11. Γ.Λάζαρος,Δ.Τούσουλης,Χ.Αντωνιάδης,Γ.Τριανταφύλλου,**Μ.Ρήγα**,Κ.Τζάνος,Π.Αγγελόπουλος,Χ.Στεφανάδης. Το μυοκάρδιο ως βασική πηγή φλεγμονώδους φορτίου κατά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: η σημασία της μυοκαρδιακής λειτουργίας και του βαθμού μυοκαρδιακής νέκρωσης
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,48, συμπλ.Α ,41:2007
12. **Μ.Ρήγα**,Σ.Βαϊνά,Κ.Τούτουζας,Ι.Καραμπελάς,Χ.Πατσά,Μ.Δρακοπούλου,Β.Μάρκου, Χ.Στεφανάδης. Αυξημένη τοπική θερμοκρασία στις ραγείσες αθηρωματικές πλάκες με λεπτή ινώδη κάψα:οπτική συνεκτική τομογραφία σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,48, συμπλ.Α ,46:2007
13. Κ.Τούτουζας,Ε.Στεφανάδη,Ι.Καραμπελάς,Μ.Δρακοπούλου,Σ.Βαϊνα,**Μ.Ρήγα**,Ν.Κipshidze,Χ.Στεφανάδης. Εφαρμογή του ενδαγγειακού υπερηχογραφήματος(IVUS) στη μελέτη τοποθέτησης stent επικαλυμμένου με μπεβασιζουμάμπη για πρώτη φορά σε άνθρωπο
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,48, συμπλ.Α ,47:2007
14. Χ.Κωτσιοπούλου,Α.Αναστασάκης,Κ.Ριτσάτος,**Μ.Ρήγα**,Δ.Μαραγιάννης,Η.Σεβδαλής,Ν.Μάμαλης,Χ.Στεφανάδης. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:η ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση δεν είναι σταθερό εύρημα.
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση,48, συμπλ.Α ,104:2007
15. Α. Καρανάσος, Κ. Τούτουζας, **Μ. Ρήγα**, Α. Συνετός, Μ. Δρακοπούλου, Χ. Πατσά, Α. Μιχελόγγονα, Ε. Τσιάμης, Ε. Στεφανάδη, Χ. Στεφανάδης. Η ύπαρξη λεπτής ινώδους

κάψας και ρήξης της πλάκας προβλέπουν χειρότερη έκβαση της θρομβόλυσης. Μια μελέτη με οπτική συνεκτική τομογραφία.

Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2009, 50, συμπλήρωμα Α

16. Κ. Τούτουζας, Α. Συνετός, Μ. Δρακοπούλου, Α. Καρανάσος, **Μ. Ρήγα**, Α. Μιχελόγγονα, Χ. Γράσσο, Η. Σιώρης, Ε. Στεφανάδη, Χ. Στεφανάδης. Θερμική ετερογένεια σε αθηροσκληρωτική αγγειακή νοσο. Πειραματική μελέτη με θερμογραφία μικροκυμάτων. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*, 2009, 50, συμπλήρωμα Α

17. **Μ. Ρήγα**, Α. Καρανάσος, Κ. Τούτουζας, Μ. Δρακοπούλου, Α. Συνετός, Ι. Καραμπελάς, Α. Μιχελόγγονα, Ε. Τσιάμης, Χ. Στεφανάδης. In vivo σύγκριση με οπτική συνεκτική τομογραφία των μορφολογικών χαρακτηριστικών των ενόχων βλαβών σε ασθενείς με nstemi και stemi.

Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2010, 51, συμπλήρωμα Α

18. Α. Μιχελόγγονα, Κ. Τούτουζας, Α. Συνετός, Ι. Καπελάκης, **Μ. Ρήγα**, Σ.Μ. Κυβέλου, Φ. Ζαγούρη, Α. Μπάμιας, Μ.Α. Δημόπουλος, Χ. Στεφανάδης. Υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της επίδρασης της χορήγησης bevacizumab στη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ογκολογικούς ασθενείς.

Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2012, 53, συμπλήρωμα Α

19. Τούτουζας Κ, Ρήγα Μ, Γιαννόπουλος Α, Χατζηζήσης Γ, Αντωνιάδης Α, Δουλαβεράκης Χ, Τσαμπουλατίδης Ι, Κομπατσιάρης Ι, Στεφανάδης Χ, Γιαννόγλου Γ. Γεωμετρικά ορθή τρισδιάστατη ανασύνθεση εικόνων Οπτικής Συνεκτικής Τομογραφίας.

Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2012

20. Γιαννόπουλος Α., Τούτουζας Κ., Ρήγα Μ., Χατζηζήσης Γ., Αντωνιάδης Α., Δουλαβεράκης Χ., Τσαμπουλατίδης Ι., Κομπατσιάρης Ι., Στεφανάδης Χ., Γιαννόγλου Γ. Χαμηλή ενδοθηλιακή διατμητική τάση και ευάλωτη αθηρωματική πλάκα: Πιλοτική μελέτη τρισδιάστατης ανασύνθεσης στεφανιαίων αγγείων με χρήση Οπτικής Συνεκτικής Τομογραφίας.

Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2012

B. Διεθνή

1. Konstantinos Toutouzas, Maria Drakopoulou, Sophia Vaina, Polychronis Dilaveris, Kostas Gatzoulis, John Karabelas, **Maria Riga**, Elli Stefanadi, Dimitrios Tousoulis, Christodoulos Stefanadis. Inflammatory Activation In Patients With Lone Atrial Fibrillation: New Insights By Coronary Sinus Thermography.
Circulation 2007;116:II-393-394
2. Konstantinos Toutouzas, **Maria I Riga**, Sophia Vaina, Chrysoula Patsa, Andreas Synetos, Manolis Vavuranakis, Eleftherios Tsiamis, Elli Stefanadi, Costas Tsioufis, Dimitrios Tousoulis, Christodoulos Stefanadis. Optical Coherence Tomography In Patients With Acute Coronary Syndromes. Increased Local Inflammatory Activation In Ruptured Plaques With Thin Fibrous Cap.
Circulation 2007;116:II-430
3. **M. Riga**, K. Toutouzas, E. Tsiamis, A. Karanasos, C. Tsioufis, E. Stefanadi, J. Karabelas, A. Trikas, D. Tousoulis, C. Stefanadis. Thin Fibrous Caps with Excessive Macrophage Infiltration in Culprit Lesions of Patients with Acute Coronary Syndromes are Associated with Increased Local Temperature.
Circulation, 2008;118(18):S958_4912.
4. K. Toutouzas, A. Synetos, M. Drakopoulou, E. Tsiamis, **M. Riga**, A. Karanasos, A. Michelongona, H. Grassos, E. Stefanadi, E. Siores, C. Stefanadis. An experimental study with microwave thermography for the assessment of atherosclerotic vascular disease
AICT 2009;P-29
5. A. Karanasos, **M. Riga**, K. Toutouzas, E. Tsiamis, M. Drakopoulou, A. Synetos, A. Michelongona, C. Tsioufis, C. Stefanadis. Association of Complex Angiographic Morphology with Plaque Rupture and Thin Fibrous Cap by Optical Coherence Tomography *AICT 2010;PP-20*

Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology

Δημοσιεύονται στο *Journal of the American College of Cardiology*

6. **M. Riga**, K. Toutouzas, A. Karanasos, M. Drakopoulou, J. Karampelas, E. Tsiamis, A. Michelongona, C. Tsioufis, C. Stefanadis. In vivo comparison of morphological

characteristics of culprit lesions between patients with st elevation myocardial infarction and non st elevation acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55: A190.E1774.

7. K. Toutouzas, **M. Riga**, E. Tsiamis, A. Karanasos, M. Drakopoulou, A. Synetos, A. Michelongona, E. Stefanadi, C. Tsioufis, C. Stefanadis. In vivo comparison of morphological characteristics of rupture site in culprit lesions between patients with ST and Non-ST elevation acute coronary syndromes: an optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(14):E1599
8. K. Toutouzas, S. Vaina, M. Drakopoulou, P. Stougiannos, **M. Riga**, C. Stefanadis. Correlation of Left Ventricular Contractility With Myocardial Heat Production and Systemic Inflammation in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*;2008;51(10):1016-24.
9. Konstantinos Toutouzas, **Maria I. Riga**, Sophia Vaina, Chrysoula Patsa, Andreas Synetos, Manolis Vavuranakis, Eleftherios Tsiamis, Elli Stefanadi, Christodoulos Stefanadis. In Acute Coronary Syndromes Thin Fibrous Cap and Ruptured Plaques Are Associated With Increased Local Inflammatory Activation: A Combination of Intravascular Optical Coherence Tomography and Intracoronary Thermography Study *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(1033-141)
10. Konstantinos Toutouzas, **Maria Riga**, Andreas Synetos, Eleutherios Tsiamis, Antonis Karanasos, Dimitrios Tousoulis, Elli Stefanadi, Costas Tentolouris, Costas Tsioufis, Christodoulos Stefanadis. Thin Cap of the Culprit Lesion, as Assessed by Optical Coherence Tomography, is Associated with the Outcome of Fibrinolytic Therapy in Patients with STEMI *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54 (2512-677)
11. Konstantinos Toutouzas, **Maria Riga**, Andreas Synetos, Antonis Karanasos, Eleutherios Tsiamis, Dimitrios Tousoulis, Costas Tsioufis, John Karampelas, Athanasios Trikas, Elli Stefanadi, Christodoulos Stefanadis. Optical Coherence Tomography Analysis of Culprit Lesions of Patients with Acute Myocardial Infarction in Combination With Intracoronary Thermography: Excessive Macrophage Infiltration of Thin Fibrous Caps are Associated With Increased Local Temperature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;92 (2523-826)

12. Konstantinos Toutouzas, Maria Riga, Andreas Synetos, Antonis Karanasos, Eleutherios Tsiamis, Dimitrios Tousoulis, Costas Tsioufis, John Karampelas, Athanasios Trikas, Elli Stefanadi, Christodoulos Stefanadis. Optical Coherence Tomography Analysis of Culprit Lesions of Patients with Acute Myocardial Infarction in Combination With Intracoronary Thermography: Excessive Macrophage Infiltration of Thin Fibrous Caps are Associated With Increased Local Temperature.
Journal of the American College of Cardiology. 2009;92 (2523-826)

Congresses of the European Society of Cardiology

Οι περιλήψεις δημοσιεύονται στο περιοδικό *European Heart Journal*

13. **M. Riga**, K. Toutouzas, A. Karanasos, A. Synetos, M. Drakopoulou, J. Karampelas, E. Tsiamis, A. Michelongona, E. Stefanadi, C Stefanadis. Optical coherence tomography for in vivo study of rupture site morphological characteristics in culprit lesions of patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31:795 (P4630)
14. . Karanasos, K. Toutouzas, **M. Riga**, M. Drakopoulou, K. Stathogiannis, A. Michelongona, E. Tsiamis, E. Stefanadi, A. Androulakis, C Stefanadis. Culprit lesions in proximal segments of coronary arteries are associated with thin fibrous cap and plaque rupture as assessed by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2010;31:798 (P4643)
15. A. Michelongona, K. Toutouzas, I. Kapelakis, S.M. Kyvelou, A. Synetos, **M. Riga**, F. Zagouri, A. Bamias, M.A. Dimopoulos, C. Stefanadis. Inhibition of neovascularisation by bevacizumab has a direct effect on left ventricular function, a prospective study. *European Heart Journal*. 2011;32:615 (P3553)
16. **M. Riga**, K. Toutouzas, A. Karanasos, E. Tsiamis, A. Synetos, A. Michelongona, M. Drakopoulou, C. Stefanadis. Optical coherence tomography in combination with intracoronary thermography for the detection of functional and morphological characteristics of culprit lesions in patients with ACS. *European Heart Journal*. 2011;32:832 (P4716)
17. A. Giannopoulos, K. Toutouzas, **M. Riga**, YS. Chatzizisis, A. Antoniadis, C. Doulaverakis, I. Tsampoulatidis, I. Kompatsiaris, GD. Giannoglou, C. Stefanadis. Plaques with increased lipid core and thin fibrous cap occur in coronary artery regions

with low endothelial shear stress: a 3D optical coherence tomography pilot study in human. *European Heart Journal*. 2012;33:354-355 (*Abstract Supplement*).

18. KP. Toutouzas, M. Riga, A. Giannopoulos, YS. Chatzizisis, A. Antoniadis, C. Doulaverakis, I. Tsampoulatidis, I. Kompatsiaris, C. Stefanadis, GD. Giannoglou. Geometrically-correct 3D OCT: proof of concept, methodology and First-in-Man validation study. *European Heart Journal*. 2012;33:998 (*Abstract Supplement*).

Transvascular Cardiovascular Therapeutics Meeting

Οι περιλήψεις δημοσιεύονται στο περιοδικό American Journal of Cardiology

19. S. Vaina, K. Toutouzas, **M. Riga**, M. Drakopoulou, M. Vavuranakis, E. Tsiamis, E. Stefanadi, C. Vlassis, C. Stefanadis. Correlation of fibrous cap thickness with local inflammatory activation in atheromatic plaques prone to rupture. Study with optical coherence tomography and intravascular thermography inpatients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007:100(8);331.
20. K. Toutouzas, E. Stefanadi, J. Karabelas, M. Drakopoulou, **M. Riga**, E. Tsiamis, N. Kipshidze, C. Stefanadis. Long term results from the First-in-man application of bevasizumab-eluting stent: A novel approach for the inhibition of plaque neovascularization. *Am J Cardiol* 2007:100(8);416.
21. M. Drakopoulou, K. Toutouzas, S. Vaina, J. Karabelas, **M. Riga**, V. Markou, E. Tsiamis, M. Vavuranakis, C. Stefanadis. Impact of diabetes mellitus and stin administration on local inflammatory activation of non-culprit lesions : Correlattion with systemic inflammation. *Am J Cardiol* 2007:100(8);437.
22. K. Toutouzas, E. Tsiamis, A. Synetos, V. Markou, M. Drakopoulou, C. Tsioufis, D. Tousoulis, **M. Riga**, E. Stefanadi, C. Stefanadis. Impact of inflammation on coronary artery remodeling. *Am J Cardiol* 2008:102(8);531.
23. **M. Riga**, K. Toutouzas, E. Tsiamis, A. Karanasos, C. Tsioufis, E. Stefanadi, J. Karabelas, A. Trikas, D. Tousoulis, C. Steafnadis. TThin fibrous caps with excessive macrophage infiltration in culprit lesions of patients with acute coronary syndrome are associated with increased local temperature. *Am J Cardiol* 2008:102(8);533.

9. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (14)

(h-index: 6)

1. Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. Dilaveris P, Giannopoulos G, **Riga M**, Synetos A, Stefanadis C. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007 Jul;5(3):227-37. **Review.**
2. Beat by beat variations. Dilaveris P, Giannopoulos G, **Riga M**, Synetos A, Stefanadis C. *Am J Med*. 2007 Jan;120(1):21-2.
3. Evaluation of Dissection after Coronary Stent Implantation by Intravascular Optical Coherence Tomography. Toutouzas K, Vaina S, **Riga MI**, Stefanadis C. *Clin Cardiol*. 2007 Sep 5. [Epub ahead of print]
4. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitors as an important cause of vascular insulin resistance. Toutouzas K, **Riga M**, Stefanadi E, Stefanadis C.: *Horm Metab Res*. 2008 Sep;40(9):655-9. Epub 2008 Sep 15. **Review.**
5. Inflammation in lone atrial fibrillation: New insights by coronary sinus thermography. Toutouzas K, Drakopoulou M, Dilaveris P, Vaina S, Gatzoulis K, Karabelas J, **Riga M**, Stefanadi E, Synetos A, Vlasik K, Stefanadis C.: *Int J Cardiol*. 2008 Dec 9. [Epub ahead of print]
6. Impact of type 2 diabetes mellitus on diffuse inflammatory activation of de novo atheromatous lesions: implications for systemic inflammation. Toutouzas K, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Karampelas J, **Riga M**, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Vlasik C, Stefanadis C. *Diabetes Metab*. 2009 Sep;35(4):299-304. Epub 2009 Jul 30. Erratum in: *Diabetes Metab*. 2009 Dec;35(6):495.

7. (DOI:10.1016/j.diabet.2009.01.005) | Erratum to "Impact of type 2 diabetes mellitus on diffuse inflammatory activation of de novo atheromatous lesions: Implications for systemic inflammation" [*Diabetes Metab* 2009;35:299-304 Epub 2009 jul 30]. Toutouzas, K., Tsiamis, E., Drakopoulou, M., Synetos, A., Karampelas, J., **Riga, M.**, Tsioufis, C., Tousoulis, D., (...), Stefanadis, C. 2009 *Diabetes and Metabolism* 35 (6) , pp. 495

8. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E, **Riga M**, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. *Am Heart J*. 2011 Jun;161(6):1192-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.005. Epub 2011 May 11.

9. Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular OCT (IVOCT) Studies: A Consensus Report from the International Working Group for Intravascular OCT Standardization and Validation. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu MD, Rieber J, **Riga M**, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G; International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography (IWG-IVOCT). *Journal of the American College of Cardiology*, 2012 Mar 20;59(12):1058-72. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.079.

10. Optical coherence tomography assessment of the spatial distribution of culprit ruptured plaques and thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndrome. Toutouzas K, Karanasos A, **Riga M**, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. *EuroIntervention*. 2012 Aug;8(4):477-85. doi: 10.4244/EIJV8I4A75.
11. A Framework for Automatic Detection of Lumen-Endothelium Border in Intracoronary OCT Image Sequences. G. Cheimariotis, V. Koutkias, I. Chouvarda, K. Toutouzas, Y.S. Chatzizisis, A. Giannopoulos, **M. Riga**, A. Antoniadis, C. Doulaverakis, I. Tsampoulatidis, I. Kompatsiaris, C. Stefanadis, G. Giannoglou, N. Maglaveras. *IFMBE Proceedings 2014* Volume 41, pp 376-379
12. Clinical validation of an algorithm for rapid and accurate automated segmentation of *intracoronary* optical coherence tomography images. Chatzizisis YS, Koutkias VG, Toutouzas K, Giannopoulos A, Chouvarda I, **Riga M**, Antoniadis AP, Cheimariotis G, Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Bouki K, Kompatsiaris I, Stefanadis C, Maglaveras N, Giannoglou GD. *Int J Cardiol*. 2014 Apr 1;172(3):568-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.071. Epub 2014 Jan 24.
13. Impact of coronary artery stent edge dissections on long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study. Bouki KP, Sakkali E, Toutouzas K, Vlad D, Barmperis D, Phychari S, **Riga M**, Apostolou T, Stefanadis C. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Jan 23. doi: 10.1002/ccd.25855. [Epub ahead of print]
14. Accurate and reproducible reconstruction of coronary arteries and endothelial shear stress calculation using 3D OCT: Comparative study to 3D IVUS and 3D QCA. Toutouzas K, Chatzizisis Y, **Riga M**, Giannopoulos A, Antoniadis AP, Tu S, Fujino Y, Mitsouras D, Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Koutkias VG, Bouki K, Li Y, Chouvarda I, Cheimariotis G, Maglaveras N, Kompatsiaris I, Nakamura S, Reiber JH, Rybicki F, Karvounis H, Stefanadis C, Tousoulis D, Giannoglou GD. *Atherosclerosis* 2015 Jun;240(2):510-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.011. Epub 2015 Apr 13.

10. **ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (citations) (Scopus): 389**

1. Toutouzas K, Chatzizisis Y, **Riga M**, Giannopoulos A, Antoniadis AP, Tu S, Fujino Y, Mitsouras D, Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Koutkias VG, Bouki K, Li Y, Chouvarda I, Cheimariotis G, Maglaveras N, Kompatsiaris I, Nakamura S, Reiber JH, Rybicki F, Karvounis H, Stefanadis C, Tousoulis D, Giannoglou GD. Accurate and reproducible reconstruction of coronary arteries and endothelial shear stress calculation using 3D OCT: Comparative study to 3D IVUS and 3D QCA. *Atherosclerosis* **2015 Jun**;240(2):510-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.011. Epub 2015 Apr 13.

Αναφέρεται σε (1) άρθρο

2. Bouki KP, Sakkali E, Toutouzas K, Vlad D, Barmperis D, Phychari S, **Riga M**, Apostolou T, Stefanadis C. Impact of coronary artery stent edge dissections on long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study. *Catheter Cardiovasc Interv.* **2015 Jan 23**. doi: 10.1002/ccd.25855. [Epub ahead of print]

Αναφέρεται σε (1) άρθρο

3. Chatzizisis YS, Koutkias VG, Toutouzas K, Giannopoulos A, Chouvarda I, **Riga M**, Antoniadis AP, Cheimariotis G, Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Bouki K, Kompatsiaris I, Stefanadis C, Maglaveras N, Giannoglou GD. Clinical validation of an algorithm for rapid and accurate automated segmentation of intracoronary optical coherence tomography images. *Int J Cardiol.* **2014 Apr 1**;172(3):568-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.071. Epub 2014 Jan 24.

Αναφέρεται σε (2) άρθρα

4. Tearney GJ, ...**Riga M**..., et al. Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular OCT (IVOCT) Studies: A Consensus Report from the International Working Group for Intravascular OCT Standardization and Validation. *Journal of the American College of Cardiology*, **2012 Mar 20**;59(12):1058-72. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.079.

Αναφέρεται σε (252) άρθρα

5. Toutouzas K, Karanasos A, **Riga M**, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. Optical coherence tomography assessment of the spatial distribution of culprit ruptured plaques and thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndrome. *EuroIntervention.* **2012 Aug**;8(4):477-85. doi: 10.4244/EIJV8I4A75.

Αναφέρεται σε (14) άρθρα

6. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E, **Riga M**, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. New

insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2011 Jun;161(6):1192-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.005. Epub 2011 May 11.

Αναφέρεται σε (25) άρθρα

7. Toutouzas K, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Karampelas J, **Riga M**, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Vlasis C, Stefanadis C. Impact of type 2 diabetes mellitus on diffuse inflammatory activation of de novo atheromatous lesions: implications for systemic inflammation. *Diabetes Metab.* 2009 Sep;35(4):299-304. Epub 2009 Jul 30. Erratum in: *Diabetes Metab.* 2009 Dec;35(6):495.

Αναφέρεται σε (5) άρθρα

8. Toutouzas K, Drakopoulou M, Dilaveris P, Vaina S, Gatzoulis K, Karabelas J, **Riga M**, Stefanadi E, Synetos A, Vlasis K, Stefanadis C. Inflammation in lone atrial fibrillation: New insights by coronary sinus thermography.: *Int J Cardiol.* 2008 Dec 9. [Epub ahead of print]

Αναφέρεται σε (14) άρθρα

9. Toutouzas K, Vaina S, **Riga MI**, Stefanadis C.: Evaluation of Dissection after Coronary Stent Implantation by Intravascular Optical Coherence Tomography. *Clin Cardiol.* 2007 Sep 5. [Epub ahead of print]

Αναφέρεται σε (4) άρθρα

10. Toutouzas K, **Riga M**, Stefanadi E, Stefanadis C.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitors as an important cause of vascular insulin resistance. *Horm Metab Res.* 2008 Sep;40(9):655-9. Epub 2008 Sep 15. **Review.**

Αναφέρεται σε (18) άρθρα

11. Dilaveris P, Giannopoulos G, **Riga M**, Synetos A, Stefanadis C.: Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007 Jul;5(3):227-37. **Review.**

Αναφέρεται σε (51) άρθρα

12. Dilaveris P, Giannopoulos G, **Riga M**, Synetos A, Stefanadis C. Beat by beat variations. *Am J Med.* 2007 Jan;120(1):21-2.

Αναφέρεται σε (1) άρθρο

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Εισαγωγή

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί τη βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις Δυτικές κοινωνίες. Είναι μια σύμπλοκη νόσος του αρτηριακού τοιχώματος με εξελικτικό χαρακτήρα, που έχει ως συνέπεια οξεία θρομβωτικά επεισόδια απειλητικά για τη ζωή, όπως είναι το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η στεφανιαία νόσος, ως αποτέλεσμα της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών, αποτελεί πεδίο εκτεταμένης έρευνας με ραγδαία εξέλιξη κατά τα τελευταία χρόνια, κυρίως όσον αφορά στη γνώση και κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της δημιουργίας και εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας εκείνης, η οποία τελικά θα προκαλέσει το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος καρδιακής αιτιολογίας). Παρότι η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας έχει ήδη περιγραφεί με ακρίβεια σε επίπεδο παθολογοανατομίας και έχουν χαρακτηριστεί οι διάφοροι τύποι της αθηρωματικής βλάβης, η έννοια της ευάλωτης πλάκας παραμένει στο επίκεντρο των μελετών. Η υπεύθυνη βλάβη η οποία προκαλεί το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είναι πλέον γνωστό ότι αποτελεί, κατά το μεγαλύτερο ποσοστό, την εξέλιξη μιας 'ευάλωτης πλάκας'. Πάνω από το 75% των πλακών που υφίστανται ρήξη και προκαλούν έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή θάνατο, είναι μη στενωτικές (<50%) και δεν προκαλούν στηθάγχη. Αυτές οι πλάκες ονομάζονται ευάλωτες και χαρακτηρίζονται από λεπτή, πολύ φλεγμονώδη ινώδη κάψα με έντονη παρουσία μακροφάγων, η οποία περιβάλλει ένα μεγάλο νεκρωτικό λιπιδικό πυρήνα(1-3)

Τοπική και ετερογενής φύση της αθηροσκλήρωσης: Αν και ολόκληρο το αγγειακό δίκτυο εκτίθεται στη δράση των συστηματικών παραγόντων κινδύνου, οι αθηρωματικές πλάκες αναπτύσσονται σε ορισμένες μόνο περιοχές και παρουσιάζουν τη δική τους ανεξάρτητη φυσική ιστορία. Η παρατήρηση ότι η αθηροσκλήρωση εντοπίζεται κυρίως

σε διχασμούς, γωνιώσεις στεφανιαίων αρτηριών και περιοχές έκφυσης παράπλευρων κλάδων, έχει καταδείξει ότι τοπικοί αιμοδυναμικοί παράγοντες, όπως η χαμηλή ενδοθηλιακή διατμητική τάση (endothelial shear stress, ESS), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και καθορίζουν την τοπική και ετερογενή φύση της αθηροσκλήρωσης(1-7). Μερικές αθηρωματικές πλάκες μένουν κλινικά σιωπηλές, κάποιες προκαλούν προοδευτικά επιδεινούμενη στένωση του αυλού και εκδηλώνονται ως σταθερή στηθάγχη, ενώ άλλες εξελίσσονται στις υψηλού κινδύνου ευάλωτες πλάκες που ρήγνυνται και προκαλούν οξεία στεφανιαία σύνδρομα(1,2).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών δεν απεικονίζεται στη στεφανιογραφία. Με τη σημερινή γνώση, δεν είναι εφικτό να χαρακτηριστεί μία πρόιμη πλάκα ως πιθανή να εξελιχθεί σε ευάλωτη. Για το λόγο αυτό, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη να έχουμε τη δυνατότητα ανίχνευσης των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών και αναγνώρισης εκείνων που είναι οι πλέον επικίνδυνες για ρήξη. Ο εντοπισμός της υποομάδας ασθενών με στεφανιαία νόσο που είναι πιθανό να έχουν ή να αναπτύξουν ευάλωτη πλάκα είναι σήμερα επιβεβλημένος, καθώς αυτοί οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από θεραπευτικές παρεμβάσεις πριν επέλθει η ρήξη της πλάκας.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες απεικονιστικές μέθοδοι ενδαγγειακής απεικόνισης που επιτρέπουν την εκτίμηση της σοβαρότητας της φλεγμονής μέσα από τη μελέτη των μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας. Μεταξύ αυτών η οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) κατέχει εξέχουσα θέση(8). Η OCT αποτελεί μέθοδο υψηλής ανάλυσης, η οποία χρησιμοποιεί τις διαφορές στην ανάκλαση δέσμης υπέρυθρου φωτός από τους διάφορους ιστούς για την παραγωγή εικόνας μεγάλης ευκρίνειας. Θεωρείται σήμερα η καλύτερη μέθοδος μέτρησης του πάχους της κάψας της αθηρωματικής πλάκας(8).

Ρόλος του χαμηλού ESS στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης: Το ESS είναι η εφαπτόμενη δύναμη προερχόμενη από την τριβή του ρέοντος αίματος στην ενδοθηλιακή

επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος. Πολυετής βασική και κλινική έρευνα έχει αποδείξει ότι το χαμηλό ESS διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη φυσική εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και στην ανάπτυξη ευάλωτων αθηρωματικών πλακών(6,9,10). Το χαμηλό ESS ανιχνεύεται από το ενδοθήλιο μέσω ειδικών μηχανοϋποδοχέων οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση ενός περίπλοκου δικτύου ενδοκυτταρικών αντιδράσεων που καταλήγει στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων. Αυτοί συνδέονται με το DNA του κυττάρου και καθορίζουν την γονιδιακή έκφραση, αυξάνοντας την έκφραση προαθηρογόνων γονιδίων και μειώνοντας την έκφραση αθηροπροστατευτικών γονιδίων. Έτσι το χαμηλό ESS αλλάζει τον κυτταρικό φαινότυπο και οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένο οξειδωτικό stress, συσσώρευση λιπιδίων, διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων και αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας. Όλες αυτές οι προ-αθηροσκληρωτικές διαδικασίες συμβάλλουν στο σχηματισμό αρχόμενων αθηρωματικών πλακών. Κάθε μια από τις τελευταίες είναι δυνατόν να ακολουθήσει διαφορετική πορεία εξέλιξης: κάποιες αθηρωματικές πλάκες μένουν κλινικά σιωπηλές, κάποιες προκαλούν στένωση του αυλού και εκδηλώνονται ως σταθερή στηθάγχη, ενώ άλλες εξελίσσονται σε ευάλωτες πλάκες που ρήγνυνται και προκαλούν οξεία στεφανιαία σύνδρομα(10).

Ο συνδυασμός της μελέτης λειτουργικών χαρακτηριστικών των αθηρωματικών πλακών (ESS) με ανατομικά και απεικονιστικά ευρήματα (φλεγμονή, ινώδης κάψα, λιπώδης πυρήνας), όπως προκύπτουν από τη μελέτη με OCT, αναμένεται να συμβάλει στη δυνατότητα πρόωμης ανίχνευσης αθηρωματικών πλακών υψηλού κινδύνου, που είναι υπεύθυνες για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Ο εντοπισμός των πλακών υψηλού κινδύνου σε πρόωμο στάδιο της εξέλιξής τους θα μπορούσε να δικαιολογήσει επιλεκτικές, προφυλακτικές τοπικές παρεμβάσεις, όπως η τοποθέτηση stent ή η τοπική έγχυση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, σε συνδυασμό πάντα με τη συστηματική, φαρμακολογική προσέγγιση με σκοπό τον περιορισμό της φλεγμονής, τη σταθεροποίηση της πλάκας και επομένως την αποτροπή μελλοντικών οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

1.2. Ανατομία του αρτηριακού τοιχώματος

Οι αρτηρίες χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες με βάση το μέγεθος και τα δομικά χαρακτηριστικά τους:

1. Στις **μεγάλες ή ελαστικές αρτηρίες**, που περιλαμβάνουν την αορτή και τους μεγάλους κλάδους της (ανώνυμος, υποκλείδια, κοινή καρωτίδα, λαγόνια και πνευμονικές).
2. Στις **μέσου μεγέθους ή μυϊκές αρτηρίες**, που περιλαμβάνουν άλλους κλάδους της αορτής, όπως στεφανιαίες και νεφρικές.
3. Στις **μικρές αρτηρίες** (διάμετρος <2mm), που κατανέμονται στους ιστούς και τα όργανα.

Τα βασικά συστατικά του τοιχώματος των αγγείων είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ) και η εξωκυττάρια ουσία που περιλαμβάνει ελαστικές ίνες, κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες. Τα βασικά αυτά συστατικά διατάσσονται σε συγκεντρικά στρώματα: α/ τον έσω χιτώνα (που βρίσκεται σε επαφή με τον αυλό), β/ το μέσο χιτώνα, και γ/ τον έξω χιτώνα (ο οποίος είναι διακριτός κυρίως στα μεγαλύτερα αγγεία).

Στις φυσιολογικές αρτηρίες, ο έσω χιτώνας αποτελείται από μια σειρά ενδοθηλιακών κυττάρων με ελάχιστο υποκείμενο συνδετικό ιστό. Διαχωρίζεται από το μέσο χιτώνα με μια πυκνή ελαστική μεμβράνη που καλείται **έσω ελαστική μεμβράνη**. Στις περισσότερες αρτηρίες, το εξωτερικό όριο του μέσου χιτώνα καθορίζεται από την **έξω ελαστική μεμβράνη**. Στις μεγάλες και μέσου μεγέθους αρτηρίες, τα στρώματα των λείων μυϊκών ινών του μέσου χιτώνα που βρίσκονται κοντά στον αυλό, εξαρτώνται από αυτόν (τον αυλό της αρτηρίας) όσον αφορά στη διάχυση οξυγόνου και άλλων θρεπτικών παραγόντων. Η διάχυση διευκολύνεται από θυρίδες στην έσω ελαστική μεμβράνη. Καθώς η διάχυση από τον αυλό δεν επαρκεί για το εξωτερικό τμήμα των μεγάλων και μέσου μεγέθους αρτηριών, μικρά αρτηρίδια διαπερνούν την έξω ελαστική μεμβράνη και αρδεύουν το εξωτερικό τμήμα του μέσου χιτώνα. Αυτά τα αγγεία καλούνται τροφοφόρα αγγεία (**Εικόνα 1**).

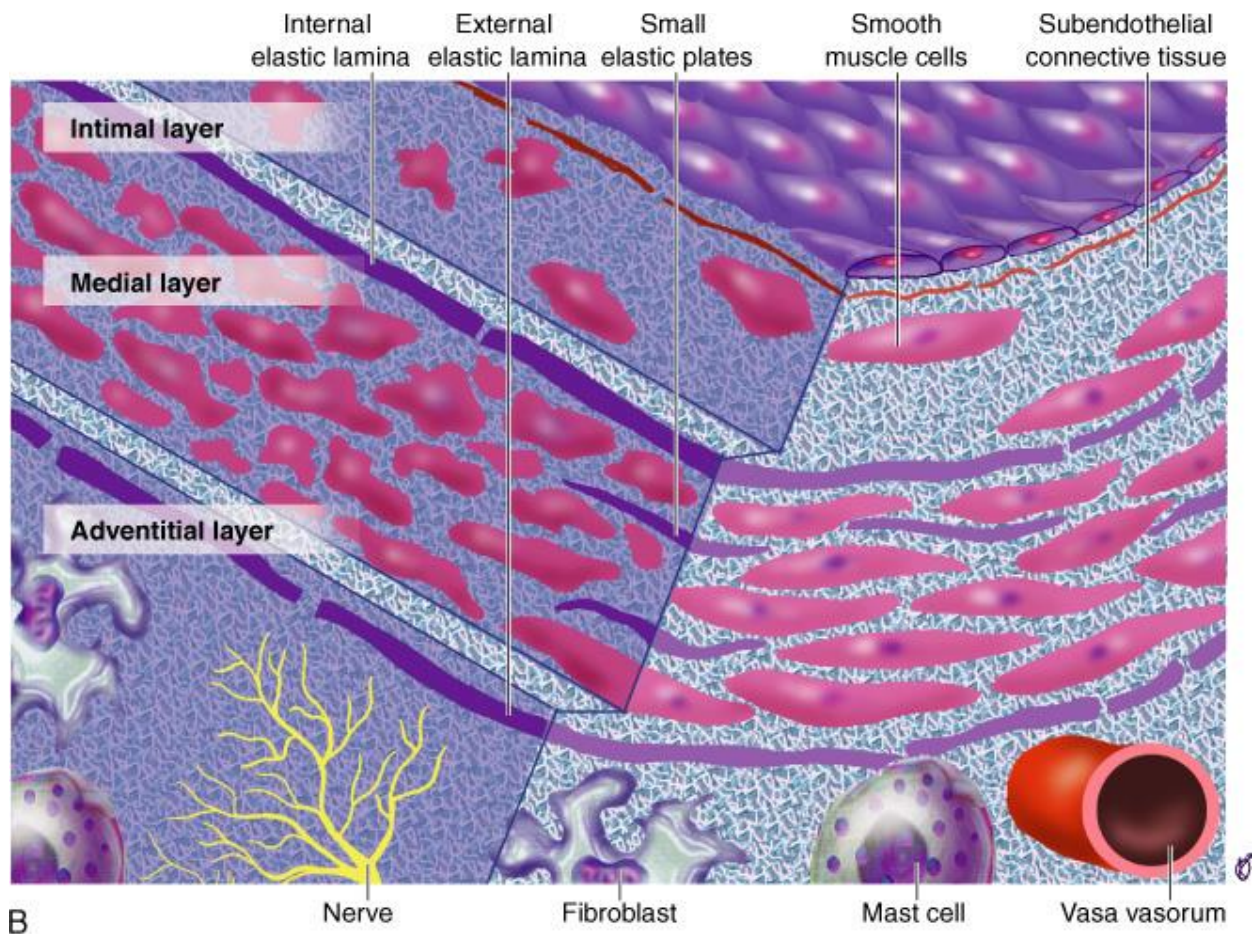
Η σχετική κατανομή των βασικών συστατικών ποικίλλει κατά μήκος του αρτηριακού συστήματος του σώματος λόγω τοπικής προσαρμογής στις κατά τόπους μηχανικές και μεταβολικές ανάγκες.

Στις **μεγάλες ή ελαστικές αρτηρίες**, ο μέσος χιτώνας είναι πλούσιος σε ελαστικές ίνες κατανεμημένες σε συμπαγή στρώματα που εναλλάσσονται με στρώματα ΛΜΚ. Το ελαστικό στοιχείο επιτρέπει στην αορτή να διαστέλλεται κατά τη διάρκεια της καρδιακής συστολής και να επανέρχεται κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου για τη διατήρηση της αιμάτωσης στην περιφέρεια. Με το πέρασμα του χρόνου, η αορτή χάνει την ελαστικότητα της και δε διαστέλλεται επαρκώς οπότε η αρτηριακή πίεση αυξάνεται. Ως εκ τούτου, οι αρτηρίες των γηραιότερων ατόμων γίνονται προοδευτικά ελικοειδείς και διατεταμένες. Ο εξωτερικός χιτώνας είναι σχετικά υπανάπτυκτος και περιέχει ελαστικές και κολλαγόνες ίνες.

Στις **μέσου μεγέθους αρτηρίες**, ο έσω χιτώνας είναι καλά αναπτυγμένος και ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από ΛΜΚ που διατάσσονται σπειροειδώς ή κυκλικά. Η ελασίνη περιορίζεται στην έσω και έξω ελαστική μεμβράνη. Ο εξωτερικός χιτώνας αποτελείται από κολλαγόνες και ελαστικές ίνες, ινοβλάστες και λιποκύτταρα.

Τα **αρτηρίδια** είναι οι μικρότεροι κλάδοι των αρτηριών με διάμετρο <0,5mm. Η υπενδοθηλιακή στοιβάδα είναι πολύ λεπτή και λείπει η έσω ελαστική μεμβράνη εκτός από τα μεγαλύτερα αρτηρίδια. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από 1-5 στοιβάδες ΛΜΚ ενώ ο εξωτερικός χιτώνας είναι λεπτός και δεν παρουσιάζει έξω ελαστική μεμβράνη. Αλλαγές στην κατάσταση συστολής των ΛΜΚ του μέσου χιτώνα προκαλούν δραματικές αλλαγές στη διάμετρο του αυλού ρυθμίζοντας τη συστηματική αρτηριακή πίεση και την κατανομή του αίματος.

Οι διάφορες παθολογικές αλλοιώσεις αφορούν σε αρτηρίες συγκεκριμένου μεγέθους. Η αθηροσκλήρωση επηρεάζει κυρίως ελαστικές και μυϊκές αρτηρίες.



Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

Εικόνα 1: Η φυσιολογική δομή του τοιχώματος των αρτηριών

(intimal layer: έσω χιτώνας, medial layer: μέσος χιτώνας, adventitial layer: έξω χιτώνας, internal elastic lamina: έσω ελαστική μεμβράνη, external elastic lamina: έξω ελαστική μεμβράνη, smooth muscle cells: λεία μυικά κύτταρα, subendothelial connective tissue: υπενδοθηλιακός συνδετικός ιστός, nerve: νεύρο, fibroblast: ινοβλάστης, vasa vasorum: τροφοφόρα αγγεία)

1.2.1 Το αγγειακό ενδοθήλιο

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί περίπου το 1% της μάζας του σώματος και καταλαμβάνει μια επιφάνεια περίπου 5000m². Ο φυσιολογικός χρόνος ζωής του ανθρώπινου ενδοθηλιακού κυττάρου είναι κατά προσέγγιση 30 έτη(11).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν ένα μονό στρώμα που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων ολόκληρου του αγγειακού συστήματος και έρχονται σε άμεση επαφή με την αιματική ροή. Είναι πολυγωνικά, επιμήκη κύτταρα που περιέχουν αρκετά πινοκυτταρικά κυστίδια και σχηματίζουν συνάψεις με τα γειτονικά τους.

Τα κύτταρα του ενδοθηλίου έχουν την ικανότητα να αντιδρούν σε ποικίλα χημικά και μηχανικά ερεθίσματα, εξυπηρετώντας έτσι σημαντικούς μηχανισμούς ομοιόστασης(12,13). Επιπρόσθετα, ρυθμίζουν μεγάλο αριθμό βιολογικών διεργασιών στο αγγειακό τοίχωμα, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης μέσω της δράσης του μονοξειδίου του αζώτου, της ενδοθηλίνης και της αγγειοτενσίνης II(14,15), της καταστολής της απρόσφορης ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού μέσω της παραγωγής αντιθρομβωτικών παραγόντων(16) καθώς και της ρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης μέσω της έκκρισης αυξητικών παραγόντων και αγγειοδραστικών ουσιών(17), δράσεις οι οποίες καταδεικνύουν τη γενικότερη αθηροπροστατευτική δράση του ενδοθηλίου.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως προαναφέρθηκε, αντιδρούν σε ποικίλα ερεθίσματα, προσαρμόζοντας συχνά ορισμένες από τις βασικές λειτουργίες τους και εκφράζοντας νέες δυνατότητες. Ο όρος «δυσλειτουργία του ενδοθηλίου» χρησιμοποιείται για να περιγράψει αρκετά είδη δυνητικά αναστρέψιμων αλλαγών στη λειτουργική κατάσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων που συμβαίνουν σε απάντηση διαφόρων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Ορισμένες από αυτές τις αλλαγές καλούνται «διέγερση του ενδοθηλίου» και αποτελούν τις αιφνίδιες, αναστρέψιμες μεταβολές που είναι ανεξάρτητες της σύνθεσης νέων πρωτεϊνών. Κλασσικά παραδείγματα είναι οι ενδοθηλιακές αλλαγές που προκαλούνται από την ισταμίνη, σεροτονίνη και άλλους αγγειοδραστικούς μεσολαβητές που προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα, αναστολή απελευθέρωσης NO και επανακατανομή της γλυκοπρωτεΐνης πρόσφυσης P-σελεκτίνη.

Άλλες μεταβολές ονομάζονται «ενεργοποίηση του ενδοθηλίου» και αντικατοπτρίζουν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και πρωτεϊνοσύνθεση. Η «ενεργοποίηση του ενδοθηλίου» αποτελεί κρίσιμη διαδικασία στην παθογένεση των αγγειακών νόσων διότι

προκαλείται από ερεθίσματα που συμμετέχουν στην αγγειακή βλάβη και καταλήγει σε αντιδράσεις που επηρεάζουν την έναρξη και εξέλιξη των αγγειακών αλλοιώσεων.

Επαγωγείς της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης είναι οι ακόλουθοι:

- Κυτοκίνες και βακτηριακά προϊόντα που προκαλούν φλεγμονώδεις βλάβες και σηπτικό shock.
- Αιμοδυναμικό stress και προϊόντα λιπιδίων που κατέχουν σημαντική θέση στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης.
- Προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs), ιοί, συστατικά του συμπληρώματος και υποξία.

Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, με τη σειρά τους, παράγουν μια ποικιλία προϊόντων με βιολογική δραστηριότητα.

Η ομαλή αιματική ροή (10-20dyn/cm²) ευοδώνει την απελευθέρωση παραγόντων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που αναστέλλουν μηχανισμούς πήξης, τη διαπίδυση των λευκών αιμοσφαιρίων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, ενώ παράλληλα ευνοεί την επιβίωση των ίδιων των ενδοθηλιακών κυττάρων(18-20), με συνέπεια να διατηρεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα λειτουργικά και αθηροπροστατευτικά.

1.3. Μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης

1.3.1 Γένεση της αθηρωματικής πλάκας

Η **αθηροσκλήρωση** είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που προσβάλλει κυρίως τον έσω χιτώνα των μεγάλων και μεσαίων αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας. Περιοχές του αρτηριακού τοιχώματος με χαμηλό ή ασταθές ESS που εντοπίζονται σε διχασμούς, γωνιώσεις αρτηριών και περιοχές έκφυσης παράπλευρων κλάδων φαίνεται να είναι οι πλέον ευπαθείς. Στις περιοχές αυτές, πρωτίστως, συμβαίνουν αλλαγές που αφορούν στη λειτουργία του ενδοθηλίου και στη γονιδιακή έκφραση(21), με αποτέλεσμα την ανάπτυξη **προσαρμοστικής πάχυνσης του έσω χιτώνα** (adaptive intimal thickening)(22). Η αντιδραστική πάχυνση του έσω χιτώνα εμφανίζεται αυτόματα μετά τη

γέννηση και μπορεί να φτάσει σε μέγεθος το πάχος του υποκείμενου μέσου χιτώνα (media). Η πάχυνση αυτή συνιστά πρόσφορο έδαφος για την έναρξη της δημιουργίας και την ταχύτερη εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, σε σχέση με άλλες περιοχές χωρίς αντιδραστική πάχυνση έσω χιτώνα. Με την πάροδο του χρόνου, η νόσος επεκτείνεται σε παρακείμενες περιοχές του έσω χιτώνα του αγγείου και φτάνει να έχει προσβάλει το μεγαλύτερο μέρος του στεφανιαίου αρτηριακού δικτύου στις μεγάλες ηλικίες ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο(23).

Σύμφωνα με μελέτες σε ζώα, το χαμηλό τοιχωματικό stress μπορεί να λειτουργήσει, όπως προαναφέρθηκε, ως επιπρόσθετος αιτιολογικός παράγοντας έναρξης της αθηρωματικής βλάβης(24).

1.3.2 Ο ρόλος της LDL στη δημιουργία φλεγμονής στο αρτηριακό τοίχωμα

Τα σωματίδια της LDL (low density lipoproteins) συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα της αρτηρίας, όπου τροποποιούνται μέσω οξειδωσης και διεγείρουν την (εγγενή και προσαρμοστική) ανοσολογική απάντηση. Η τροποποιημένη LDL επάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1), χημειοτακτικών μορίων και αυξητικών παραγόντων (macrophage colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία αλληλεπιδρούν με υποδοχείς των μονοκυττάρων και διεγείρουν τη μετανάστευσή τους και τη διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα(25,26). Η δέσμευση αυτή της LDL από τις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα συνιστά σημαντικό ερέθισμα για την έναρξη της νόσου, γεγονός που πιθανότατα ερμηνεύει και την έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας σε περιοχές με αντιδραστική πάχυνση του έσω χιτώνα.

Καθώς η νόσος εξελίσσεται, αυξάνεται η διαπερατότητα του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα η έκφραση των μορίων της αθηρωματικής πλάκας που συνδέονται με λιποπρωτεΐνη να προάγει την παρακράτηση των μορίων LDL από τον έσω χιτώνα(27).

Τα συσσωρευμένα μακροφάγα, καθώς εκφράζονται με διαφορετικούς φαινοτύπους, επιδρούν με πολλαπλούς τρόπους στην εξέλιξη της βλάβης. Τα μακροφάγα με προφλεγμονώδη φαινότυπο (M1-like) εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (ιντερλευκίνη-1β και TNF-α), ένζυμα και ενεργές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) που ευνοούν την περαιτέρω παρακράτηση και τροποποίηση των μορίων LDL, καθώς και άλλους διαμεσολαβητές που φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης (ενεργοποιητές πλασμινογόνου, καθεψίνες, μεταλλοπρωτεϊνάσες). Άλλες ομάδες μακροφάγων με M2-like φαινότυπο εκκρίνουν παράγοντες που ευνοούν τη λύση της φλεγμονής (πχ TGF-β)(28-30).

Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει την τροποποιημένη LDL καθώς και άλλα αυτοαντιγόνα που σχετίζονται με την αθηροσκληρωτική διεργασία, με αποτέλεσμα κύτταρα του ανοσοποιητικού να συμμετέχουν στην ανάπτυξη της αθηρωματικής βλάβης. Τόσο τα μακροφάγα όσο και τα δενδριτικά κύτταρα λειτουργούν ως αποθήκες λιπιδίων από τις συσσωρευμένες λιποπρωτεΐνες και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα με μηχανισμούς που δεν είναι σαφώς κατανοητοί in vivo(31). Τα αφρώδη κύτταρα, τα οποία αναγνωρίζονται εύκολα στο οπτικό μικροσκόπιο, είναι ενδεικτικά φλεγμονής του αρτηριακού τοιχώματος. Αρχικά, συσσωρεύονται στην πρωτεογλυκανική στιβάδα του έσω χιτώνα, και όταν σχηματιστούν αρκετές στιβάδες γίνονται ορατά με γυμνό μάτι σαν κιτρινόχροα **ξανθώματα ή λιπαρές γραμμώσεις**. Τα ξανθώματα θεωρούνται ακίνδυνα και πλήρως αναστρέψιμα αν διακοπεί η επίδραση των ερεθισμάτων που προκάλεσαν το σχηματισμό τους(32-34). Σύμφωνα με μελέτες καταγραφής της συμπεριφοράς των κυττάρων της αθηρωματικής πλάκας στο μικροσκόπιο, τα αφρώδη κύτταρα σε αυτό το στάδιο μπορεί να μετακινηθούν από το αρτηριακό τοίχωμα προς τον αυλό, μέσα από διόδους που σχηματίζονται μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων(35).

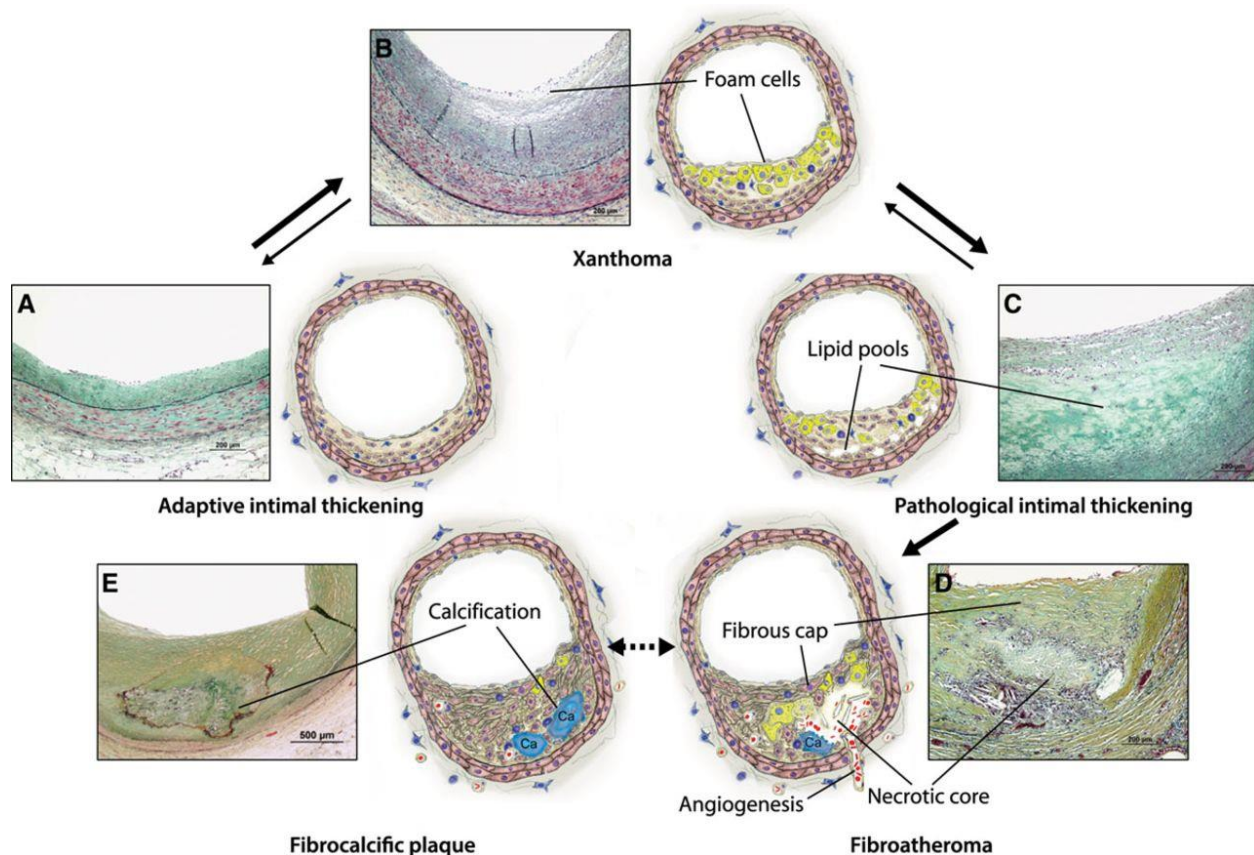
Τα λεία μυϊκά κύτταρα επίσης προσλαμβάνουν λιπίδια και συσσωρεύουν σωματίδια από εστέρες χοληστερόλης(36).

1.3.3 Ο σχηματισμός του νεκρωτικού πυρήνα

Ενώ μεγάλος αριθμός ξανθωμάτων δεν εξελίσσεται, ξανθώματα σε συγκεκριμένες περιοχές αναπτύσσουν προοδευτικά αθηρωματική βλάβη υπό την επίδραση ποικίλων παραγόντων. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό που καθορίζει την αθηρωματική βλάβη είναι η δημιουργία μικρών λιπιδικών πυρήνων που σχηματίζονται από τη συσσώρευση στον έσω χιτώνα εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, πλούσιας σε λιπίδια. Αρχικά, αυτοί οι μικροί λιπιδικοί πυρήνες είναι ορατοί μεταξύ των στιβάδων των αφρωδών κυττάρων, χωρίς όμως να παρατηρούνται ουσιώδεις διαταραχές της φυσιολογικής δομής του έσω χιτώνα(37,38). Αυτός ο τύπος βλάβης ονομάζεται **‘παθολογική πάχυνση έσω χιτώνα’** (pathological intimal thickening, PIT). Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, ιδίως οι LDL, έχουν μεγάλη συνάφεια με τις πρωτεογλυκάνες της εξωκυττάριας ουσίας αυτών των λιπιδικών πυρήνων(39,40). Ένα σημαντικό βήμα εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής διεργασίας φαίνεται να είναι οι δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στις αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκάνης των πρωτεογλυκανών, οι οποίες επιτείνουν τη συνάφεια και δέσμευση των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών(41,42). Η αθηρωματική αυτή βλάβη (PIT) συναντάται συχνότερα σε στεφανιαίες αρτηρίες ατόμων ηλικίας 20-30 ετών(37,43).

Σε ορισμένες βλάβες, οι μεμονωμένοι λιπιδικοί πυρήνες εξελίσσονται σε συρρέοντες νεκρωτικούς πυρήνες μέσω εισβολής μακροφάγων. Αυτή η διεργασία διαταράσσει πλέον με μη αναστρέψιμο τρόπο τη φυσιολογική δομή του έσω χιτώνα, αφήνοντας κυτταρικά υπολείμματα και συσσωρευμένα λιπίδια που στερούνται θεμέλιας ουσίας(38). Ο νεκρωτικός πυρήνας μπορεί να χαρακτηριστεί ως **πρώιμος** (early) όταν υπάρχει θεμέλια ουσία (υαλουρονάνη ή πρωτεογλυκάνες, ιδίως βερσικάνη) με διήθηση μακροφάγων, ή **όψιμος** (late), όταν δεν παρατηρείται καθόλου θεμέλια ουσία(44). Όταν σχηματισθεί νεκρωτικός πυρήνας, η βλάβη χαρακτηρίζεται ως **ινωδοαθήρωμα** (fibroatheroma) (Σχήμα 1D). Η απόπτωση και η δευτεροπαθής νέκρωση των αφρωδών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων θεωρείται σημαντική αιτία ανάπτυξης και εξέλιξης του νεκρωτικού πυρήνα(45,46). Σε μελέτες, στα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης, η εκλεκτική αναστολή της απόπτωσης των μακροφάγων οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των αφρωδών κυττάρων, γεγονός που δείχνει ότι η απόπτωση, παρότι δεν είναι

ανιχνεύσιμη σε πρώιμα στάδια, εξισορροπεί την εν εξελίξει συσσώρευση και πολλαπλασιασμό των μακροφάγων(30,47). Ωστόσο, μετά την έναρξη σχηματισμού νεκρωτικών εστιών, η προκλητή απόπτωση των μακροφάγων και των αφρωδών κυττάρων συμβάλλει στην αύξηση του νεκρωτικού πυρήνα και της φλεγμονής της αθηρωματικής πλάκας, πιθανόν επειδή τα γειτονικά φαγοκύτταρα δεν απομακρύνουν πλέον επαρκώς τα υπολείμματα της απόπτωσης(30). Αντιθέτως, αυτά υπόκεινται σε δευτερογενή νέκρωση και το λιπιδικό φορτίο εναποτίθεται στον ιστό, επιτείνοντας τη φλεγμονή(30,46,47). Η χημική σύνθεση του νεκρωτικού πυρήνα υποδεικνύει ότι και άλλες πηγές λιπιδίων μπορεί να συμμετέχουν στο σχηματισμό του, αν ληφθούν υπόψη η συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης και οι πλούσιες σε ελεύθερη χοληστερόλη μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων που παρατηρούνται σε ενδοπλακικές αιμορραγίες(44). Είναι πιθανό η εξωκυττάρια υδρόλυση της συσσωρευμένης LDL, που καταλύεται από τα μακροφάγα, να συμβάλλει στην υψηλή περιεκτικότητα του νεκρωτικού πυρήνα σε ελεύθερη χοληστερόλη(48). Οι λόγοι για τους οποίους κάποιες αθηρωματικές πλάκες υφίστανται νέκρωση ενώ κάποιες άλλες όχι, δεν είναι σαφείς. Ωστόσο, φαίνεται ότι τα αίτια είναι εν μέρει διαφορετικά από εκείνα που οδηγούν στη δημιουργία ξανθωμάτων.



Σχήμα 1: Οι διάφοροι τύποι αθηροσκλήρωσης και η εξέλιξή τους (Bentzon J F et al. Circulation Research. 2014;114:1852-1866)

1.3.4 Νεοαγγειογένεση και ενδοπλακική αιμορραγία

Τα νεοαγγεία, τα οποία έχουν προέλευση από τα vasa vasorum του έξω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος, αναπτύσσονται στη βάση των εξελισσόμενων αθηρωματικών βλαβών και αποτελούν εναλλακτική οδό εισόδου για τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τα νεοαγγεία της πλάκας στερούνται υποστηρικτικών κυττάρων και συνεπώς χαρακτηρίζονται από ευθραυστότητα και αυξημένη διαπερατότητα, προκαλώντας τοπικά εξαγγείωση πρωτεϊνών πλάσματος και ερυθρών αιμοσφαιρίων(49). Η ενδοπλακική αιμορραγία αποτελεί σύνηθες εύρημα στα ινωδοαθηρώματα και συντελεί στην επέκταση του νεκρωτικού πυρήνα, προάγοντας έτσι τη φλεγμονώδη διεργασία. Άλλο συχνό αίτιο πλακικής αιμορραγίας είναι η εξαγγείωση αίματος δια μέσου της

ραγείσας ινώδους κάψας(50). Φαίνεται ότι η φλεγμονώδης απάντηση στην ενδοπλακική αιμορραγία επιτείνεται σε ασθενείς με παθολογική λειτουργία της απτοσφαιρίνης λόγω του Hp2-2 γονοτύπου, συμπεριλαμβανομένων των διαβητικών ασθενών, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αποτελεί ένα από τα αίτια του αυξημένου κινδύνου για στεφανιαία επεισόδια που παρατηρείται σε άτομα με υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης(51).

1.3.5 Αρτηριακή αναδιαμόρφωση (remodeling)

Το remodeling των αγγείων είναι μια φυσιολογική αντίδραση σε αλλαγές της ροής και της πίεσης και στην αθηροσκλήρωση(52). Μπορεί να ορισθεί ως αλλαγή της διαμέτρου του αγγείου με μικρή ή καμιά επίπτωση στην ολική ιστική μάζα. Αποτελεί ταυτόχρονα φυσιολογικό και παθολογικό μηχανισμό στη δυναμική του αγγειακού τοιχώματος. Οι παράμετροι της διαδικασίας αυτής είναι ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση των ΛΜΚ, η διάμεση ίνωση, η παραγωγή και αποδόμηση εξωκυττάριας ουσίας. Η απόπτωση των ΛΜΚ αποτελεί καθοριστικό παράγοντα. Έχει αναγνωρισθεί στη διαδικασία αναδιαμόρφωσης (remodeling) της κυκλοφορίας σε φυσιολογικά άτομα αλλά και στην αθηροσκλήρωση και την επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική(53).

Κατά την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης το αγγείο υφίσταται γεωμετρική αναδιαμόρφωση (remodeling) που καθορίζει το βαθμό διαβατότητάς του. Το τμήμα της αρτηρίας στο οποίο συντελείται η αθηροσκληρωτική διεργασία τείνει να αναδιαμορφωθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε η επιφάνεια του αγγειακού αυλού να μην επηρεαστεί ιδιαίτερα, τουλάχιστον μέχρι να αυξηθεί σημαντικά ο όγκος της πλάκας (θετική αναδιαμόρφωση)(54). Οι Glagov et al περιέγραψαν μια αντιροπιστική (compensatory) αναδιαμόρφωση, μια μετατόπιση προς τα έξω που αντισταθμίζει το αυξανόμενο αθήρωμα(54,55). Από τη στιγμή που η αλλοίωση καταλαμβάνει >50% της περιφέρειας του αγγείου, τότε ο αυλός στενεύει με περαιτέρω επέκταση της πλάκας. Η στένωση του αγγειακού αυλού μπορεί να προκληθεί είτε ως αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης αύξησης του όγκου της πλάκας ώστε αυτή να αρχίσει να επεκτείνεται

προς το εσωτερικό του αυλού, είτε ως αποτέλεσμα της συρρίκνωσης του αρτηριακού τοιχώματος (αρνητική αναδιαμόρφωση), είτε με συνδυασμό των δύο μηχανισμών(56). **Θετική αναδιαμόρφωση** (expanding remodeling) παρατηρείται κυρίως στα ινωδοαθηρώματα, και η έκτασή της παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το βαθμό φλεγμονής της πλάκας, την ατροφία του μέσου χιτώνα και το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα(57,58). Τα αρτηριακά τμήματα που υφίστανται **αρνητική αναδιαμόρφωση** (constrictive remodeling), συχνά περιέχουν πλάκες πλούσιες σε ινώδη ιστό(58).

Ο τύπος και η έκταση της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης έχουν ιδιαίτερη σημασία για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της βλάβης. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η απλή απεικόνιση του αρτηριακού αυλού με την αγγειογραφία δε χρησιμεύει ιδιαίτερα για την ανίχνευση της αθηρωματικής πλάκας, ενώ από την άλλη πλευρά η μικροσκοπική εξέταση της αθηρωματικής πλάκας δεν είναι δυνατό να εκτιμήσει το βαθμό στένωσης του αυλού του αγγείου in vivo(58).

1.4 Ιστολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας

Ο συνδετικός ιστός της αθηρωματικής βλάβης αρχικά έχει σύσταση ίδια με εκείνη του έσω χιτώνα ενός φυσιολογικού αγγείου ή του έσω χιτώνα αρτηρίας με **προσαρμοστική πάχυνση**. Σταδιακά, αυτός ο χαλαρός ιστός αντικαθίσταται από ινώδη ιστό πλούσιο σε κολλαγόνο που συχνά αποτελεί το κύριο συστατικό των αθηρωματικών πλακών(59).

Ο αρχικός τύπος αθηρωματικής βλάβης με **παθολογική πάχυνση έσω χιτώνα** (PIT, τύπος III κατά AHA) (**Πίνακας 1**), αποτελείται από συσσωρευμένες κοντά στη επιφάνεια του αυλού στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων μέσα σε θεμέλια ουσία από κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες, ενώ ανάμεσά τους παρατηρούνται μικροί λιπιδικοί πυρήνες με εξωκυττάρια ουσία από υαλουρονάνη και πρωτεογλυκάνες και εναπόθεση μεγάλης ποσότητας λιπιδίων(60).

Το **ινωδοαθήρωμα** (τύπος IV κατά AHA) (**Πίνακας 1**) αποτελείται από ακυτταρικό νεκρωτικό πυρήνα που περιέχει κυτταρικά υπολείμματα είτε μέσα σε

θεμέλια ουσία με διήθηση από μακροφάγα (πρώιμος νεκρωτικός πυρήνας), είτε χωρίς θεμέλια ουσία (όψιμος νεκρωτικός πυρήνας)(60). Ο ιστός που βρίσκεται ανάμεσα στο νεκρωτικό πυρήνα και την επιφάνεια του αυλού είναι ινώδης (fibrous cap) και αποτελείται από διάσπαρτα λεία μυϊκά κύτταρα και θεμέλια ουσία με υψηλή περιεκτικότητα σε κολλαγόνο τύπου I και III (Σχήμα 1D).

Το κολλαγόνο, η ελαστίνη και οι πρωτεογλυκάνες της ινώδους θεμέλιας ουσίας παράγονται κυρίως από τα λεία μυϊκά κύτταρα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα της πλάκας χαρακτηρίζονται από άφθονο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, σύμπλεγμα Golgi και αραιά μυϊκά ινίδια (myofilaments). Αυτός ο φαινότυπος λείων μυϊκών κυττάρων χαρακτηρίζεται ως «συνθετικός», σε αντίθεση με τον «συσταλτό» (contractile) φαινότυπο εκείνων του μέσου χιτώνα.

Στο φυσιολογικό έσω χιτώνα των αρτηριών υπάρχει μικρός αριθμός λείων μυϊκών κυττάρων «συνθετικού» τύπου. Ο αριθμός τους αυξάνεται σταδιακά κατά τη διεργασία εξέλιξης της αθηρωματικής βλάβης(61), τόσο με τοπικό πολλαπλασιασμό όσο και με μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα, τα οποία στη συνέχεια υφίστανται σταδιακά διαφοροποίηση του φαινοτύπου τους σε «συνθετικό». Η ικανότητα φαινοτυπικής διαφοροποίησης των συσταλών λείων μυϊκών κυττάρων είναι γνωστή εδώ και αρκετές δεκαετίες(62), ενώ η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από το μέσο στον έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος έχει καταδειχθεί σε μελέτες με ποντίκια(63).

Οι ασβεστώσεις απαντώνται συχνά σε προχωρημένες αθηροσκληρωτικές βλάβες και αυξάνονται με την ηλικία. Τα κύτταρα της απόπτωσης, η εξωκυττάρια ουσία και το υλικό του νεκρωτικού πυρήνα μπορούν να λειτουργήσουν σα «φωλιά» για τα μικροσκοπικά κοκκία ασβεστίου, τα οποία μπορεί να εξαπλωθούν και να σχηματίσουν μεγαλύτερες εναποθέσεις ασβεστίου με τη μορφή οζιδίων ή πλακών(64,65). Ο νεκρωτικός πυρήνας μπορεί να ασβεστοποιηθεί πλήρως με την πάροδο του χρόνου και οι ασβεστώσεις να αποτελούν το βασικό συστατικό της αθηρωματικής πλάκας(61). Πολλές πλάκες σε νεκροτομικό υλικό αποτελούνται αποκλειστικά από ινώδη ιστό και λιγότερο από ασβέστιο, χωρίς λιπώδεις ή νεκρωτικούς πυρήνες (Σχήμα 1E). Η

δημιουργία τέτοιων πλακών δεν είναι πλήρως κατανοητή. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η εμφάνιση νεκρωτικού πυρήνα αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ίνωση(66).

<i>ΤΥΠΟΣ ΠΛΑΚΑΣ</i>	<i>ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΑΚΑΣ</i>	<i>ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ</i>
I	Πάχυνση έσω χιτώνα, μακροφάγα, μεμονωμένα αφρώδη κύτταρα	Ασυμπτωματικός
II, «Λιπώδης γράμμωση»	Συσσώρευση ενδοκυττάρων λιπιδίων στα διηθούμενα μακροφάγα και ΛΜΚ	Ασυμπτωματικός
III	Όπως παραπάνω, συν αρχόμενη συγκέντρωση εξωκυττάρων λιπιδίων και εναπόθεση συνδετικού ιστού	Ασυμπτωματικός
IV, «Αθήρωμα»	Μεγάλος εξωκυττάριος λιπιδικός πυρήνας έσω χιτώνα, διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων μακροφάγων, αφρωδών κυττάρων και T κυττάρων	Συνήθως ασυμπτωματικός, μπορεί να σχετίζεται με σταθερή στηθάγχη
Va	Αθήρωμα με ινώδες επικάλυμμα	Όπως στον IV
Vb	Αθήρωμα με εκτεταμένες αποτιτανώσεις μέσα στο λιπιδικό πυρήνα ή οπουδήποτε αλλού στη βλάβη	Σταθερή στηθάγχη, μπορεί να είναι ασυμπτωματικός
Vc	Ινοποιημένο αθήρωμα ή οργανωμένος τοιχωματικός θρόμβος με ελάχιστο ή απόν λιπιδικό περιεχόμενο	Όπως στον Vb
VI, «Επιπλεγμένη αλλοίωση»	Ραγείσα αλλοίωση τύπου IV ή V με ενδοτοιχωματική αιμορραγία και υπερκείμενη θρόμβωση	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή ασυμπτωματική εξέλιξη της βλάβης

Πίνακας 1: Τύποι αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων σύμφωνα με την Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association

1.5 Μηχανισμοί πρόκλησης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, στην πλειονότητα των περιστατικών, προκαλούνται από ενδοαυλικό θρόμβο ή από αιφνίδια αιμορραγία της αθηρωματικής πλάκας με ή χωρίς συνοδό αγγειόσπασμο(67). Στο έμφραγμα με ανάσπαση του ST (STEMI), ο θρόμβος

συνήθως είναι αποφρακτικός και σταθερός, ενώ στο έμφραγμα χωρίς ανάσπαση ST (NSTEMI) και στην ασταθή στηθάγχη (UA, unstable angina) ο θρόμβος είναι ατελής, μη αποφρακτικός και δυναμικός, ή μπορεί και να μην ανιχνεύεται. Στις περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ανευρίσκεται θρόμβος που είναι είτε πρόσφατος είτε οργανωμένος, ενώ σπανιότερα υπάρχει σοβαρή στεφανιαία νόσος χωρίς την παρουσία θρόμβου(60). Σπανιότερες αιτίες οξέος στεφανιαίου συνδρόμου αποτελούν η χρήση κοκαΐνης, η εμβολική νόσος, ο διαχωρισμός στεφανιαίας αρτηρίας, οι αγγείτιδες και ακόμη σπανιότερα οι μυοκαρδιακές γέφυρες ή τραυματισμοί. Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που θεωρούνται σήμερα υπεύθυνοι για οξεία θρόμβωση και συνοδό πρόκληση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι τρεις: α/ Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, β/ η διάβρωση και γ/ τα ασβεστωμένα οζίδια.

1.5.1 Ρήξη της αθηρωματικής πλάκας

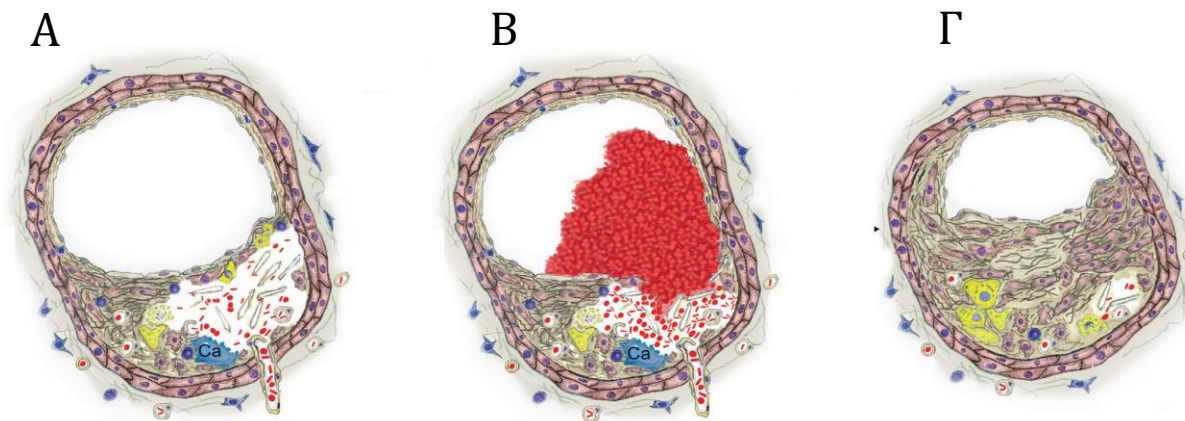
Η ρήξη θεωρείται ο υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός οξείας θρόμβωσης για το μεγαλύτερο ποσοστό των επεισοδίων οξέος στεφανιαίου συνδρόμου(60,67-69). Η **ρήξη** ορίζεται ως ένα δομικό έλλειμμα ή χάσμα στην ινώδη κάψα η οποία διαχωρίζει το νεκρωτικό πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας από τον αυλό της αρτηρίας(70). Ως αποτέλεσμα, το έντονα θρομβογόνο περιεχόμενο του πυρήνα έρχεται σε επαφή με το κυκλοφορούν αίμα (**Σχήμα 2**). Σε πολλές περιπτώσεις, υλικό από το εσωτερικό της πλάκας ανιχνεύεται μέσα στο θρόμβο, γεγονός που επιβεβαιώνει τον προαναφερθέντα μηχανισμό της ρήξης ως αίτιο του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Σε πρόσφατη μελέτη νεκροτομικού υλικού διαπιστώθηκε ότι η ρήξη αποτελεί τον επικρατέστερο μηχανισμό θρόμβωσης των στεφανιαίων αρτηριών, ανεξαρτήτως κλινικού συνδρόμου, ηλικίας, φύλου και γεωγραφικής περιοχής(71). Η **κλινικά σιωπηλή (χωρίς την πρόκληση κλινικού συνδρόμου) ρήξη αθηρωματικών πλακών** είναι ένα γεγονός που ανευρίσκεται συχνά στις αρτηρίες ασθενών με στεφανιαία νόσο. Έχει παρατηρηθεί ρήξη της ινώδους κάψας με συνοδό τοιχωματικό θρόμβο που δεν αποφράσσει τον αυλό, μηχανισμός που φαίνεται ότι είναι η βασική αιτία για την ασυμπτωματική, προοδευτική

εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης η οποία οδηγεί τελικά σε σοβαρή στένωση του αυλού(72,73).

Ρήξη της ινώδους κάψας συμβαίνει συνήθως στο σημείο της κάψας με το μικρότερο πάχος και τη μεγαλύτερη διήθηση από μακροφάγα. Στις έκκεντρες αθηρωματικές πλάκες, το πιο αδύναμο σημείο της πλάκας είναι είτε τα όρια της κάψας είτε οι «ώμοι» της πλάκας(74). Σύμφωνα με μια μελέτη, η μικροσκοπική εξέταση νεκροτομικού υλικού 113 ανδρών με αιφνίδιο θάνατο έδειξε ότι το μέσο πάχος της κάψας των υπεύθυνων αθηρωματικών πλακών που είχαν υποστεί ρήξη ήταν 23 μm και το 95% των ραγισμών πλακών είχαν πάχος κάψας <65 μm (75). Οι Virmani et al(60) εισήγαγαν τον όρο «ινωδοαθήρωμα με λεπτή κάψα» (thin-cap fibroatheroma, TCFA), για τις αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αρτηριών με πάχος κάψας <65 μm , οι οποίες αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό των πλακών εκείνων που κινδυνεύουν να υποστούν ρήξη. Η διαδικασία μείωσης του πάχους της ινώδους κάψας φαίνεται ότι περιλαμβάνει δύο παράλληλους μηχανισμούς: α/ τη σταδιακή μείωση του αριθμού των λείων μυϊκών κυττάρων στην ινώδη κάψα και β/ την αποικοδόμηση από τα μακροφάγα (που έχουν διηθήσει την κάψα) της πλούσιας σε κολλαγόνο θεμέλιας ουσίας. Ιστολογικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι οι ραγιστές πλάκες έχουν κάψα με λιγότερα λεία μυϊκά κύτταρα και μικρότερη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο από εκείνες που δεν έχουν υποστεί ρήξη(76). Τα μακροφάγα που διηθούν την ινώδη κάψα εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα όπως ενεργοποιητές πλασμινογόνου, καθεψίνες και μεταλλοπρωτεϊνάσες(77). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, μετά από εξωκυττάρια ενεργοποίηση αποδομούν πρακτικά όλα τα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η φλεγμονώδης διαδικασία που οδηγεί σε ρήξη της ινώδους κάψας φαίνεται ότι καθοδηγείται επίσης από λιποπρωτεΐνες, όπως καταδεικνύεται από μελέτες στις οποίες η χορήγηση στατινών λειτουργεί προστατευτικά ενάντια στην πρόκληση στεφανιαίου συνδρόμου. Μέχρι τώρα, δεν είναι γνωστό αν η ελάττωση του πάχους της ινώδους κάψας είναι μια πολύχρονη διαδικασία ή όχι. Η ρήξη όμως μιας ήδη λεπτής κάψας με συνέπεια τη δημιουργία θρόμβου, μπορεί να συμβεί

αυτόματα. Η προσωρινή αύξηση του συναισθηματικού ή σωματικού stress αποτελεί συχνά τον τελικό εκλυτικό παράγοντα(78).

Ο τύπος της αθηρωματικής πλάκας που προσομοιάζει περισσότερο με τη ραγείσα πλάκα, απουσία όμως ενδοαυλικού θρόμβου είναι το **ινωδοαθήρωμα με λεπτή κάψα** (thin cap fibroatheroma - TCFA)(71). Αποτελείται από έναν πλούσιο σε λίπος νεκρωτικό πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα πάχους <65μm, με στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση σε σχέση με τη ραγείσα πλάκα, η οποία αφορά κυρίως στο μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα και στο βαθμό φλεγμονώδους διήθησης. Έτσι, το TCFA αποτελείται από μικρότερο νεκρωτικό πυρήνα, μικρότερη διήθηση της κάψας από μακροφάγα και λιγότερο ποσοστό εναπόθεσης ασβεστίου σε σχέση με την πλάκα η οποία έχει υποστεί ρήξη(76). Με τα σημερινά δεδομένα, το TCFA αποτελεί τον προάγγελο της ραγείσας πλάκας, αποτελεί δηλαδή το βασικό τύπο της ευάλωτης ή υψηλού κινδύνου αθηρωματικής πλάκας.

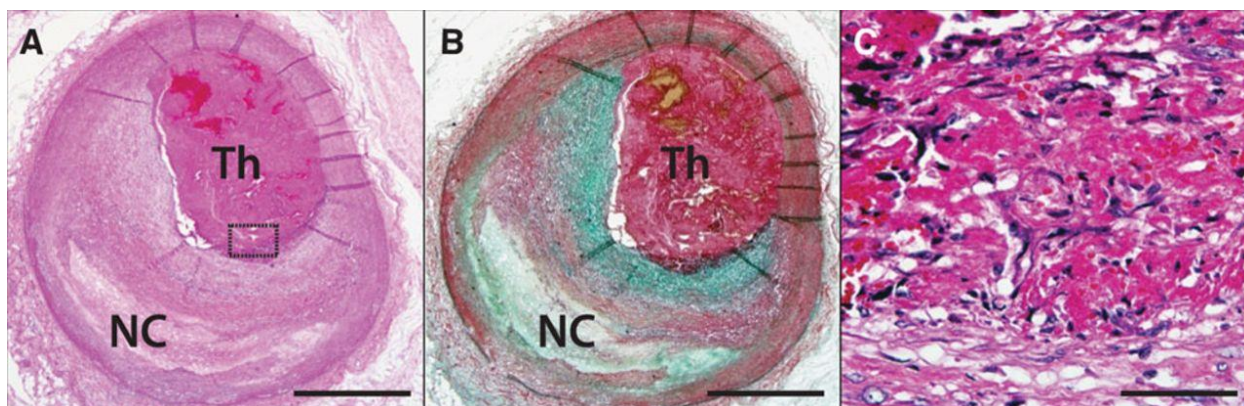


Σχήμα 2: A/ Ινωδοαθήρωμα με λεπτή κάψα. B/ Ρήξη ινώδους κάψας. Γ/ Επουλωθείσα ρήξη με δημιουργία ινώδους ιστού και αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου

1.5.2 Διάβρωση (erosion)

Σπανιότερα, για την πρόκληση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ενοχοποιείται άλλος μηχανισμός για τον οποίο χρησιμοποιείται ο όρος «διάβρωση» (erosion). Η διάβρωση χαρακτηρίζεται από απουσία ενδοθηλίου στο σημείο της θρόμβωσης και βλάβη του έσω χιτώνα, χωρίς παρουσία στοιχείων ρήξης(60). Ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί στη δημιουργία θρόμβου στην περίπτωση της διάβρωσης αποτελεί ένα από τα άλυτα μέχρι στιγμής ερωτήματα στη μελέτη της αθηροσκλήρωσης. Τόσο οι πλάκες με παθολογική πάχυνση έσω χιτώνα όσο και τα ινωδοαθηρώματα μπορούν να υποστούν διάβρωση.

Ο σπασμός του αγγείου έχει ενοχοποιηθεί για την καταστροφή του ενδοθηλίου με συνέπεια τη θρόμβωση. Την παραπάνω υπόθεση ενισχύει το γεγονός ότι οι βλάβες που έχουν υποστεί διάβρωση χαρακτηρίζονται από ακέραια έσω και έξω ελαστική μεμβράνη και καλά ανεπτυγμένο μέσο χιτώνα πλούσιο σε λεία μυϊκά κύτταρα και ασήμαντη ή μηδενική διήθηση από μακροφάγα(2). Η περιοχή της πλάκας σε επαφή με το θρόμβο είναι πλούσια σε βερσικάνη, υαλουρονάνη και κολλαγόνο τύπου III, σε αντίθεση με τις ραγείσες ή τις σταθερές πλάκες που είναι πλούσιες σε κολλαγόνο τύπου I, διγλυκάνη και δεκοροΐνη(79,80). Οι πλάκες που έχουν υποστεί διάβρωση είναι συνήθως έκκεντρες και σπάνια ασβεστωμένες. Θεωρείται ότι η εκλεκτική εναπόθεση υαλουρονάνης στις διαβρωμένες πλάκες προάγει την καταστροφή του ενδοθηλίου και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Ο μηχανισμός της διάβρωσης (plaque erosion) ενοχοποιείται για το 25-35% των στεφανιαίων θρομβώσεων του συνόλου των ασθενών που πεθαίνουν από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή αιφνίδιο θάνατο(60,75) **(Σχήμα 3)**.



Σχήμα 3: Διάβρωση της πλάκας

1.5.3 Ασβεστωμένα οζίδια

Λιγότερο συχνή αιτία οξείας θρόμβωσης (2-7%) είναι ένας τύπος βλάβης πλούσιας σε ασβέστιο, η οποία αποτελείται από ασβεστωμένους δίσκους που σχηματίζουν **ασβεστωμένα οζίδια** (calcified nodules) τα οποία είναι περιχαρακωμένα από ινική και έχουν μικρό ενδοαυλικό θρόμβο. Τα ασβεστωμένα οζίδια είναι έκκεντρα, προεξέχουν στον αυλό του αγγείου και χαρακτηρίζονται από απουσία ενδοθηλίου και κολλαγόνου, ενώ ο θρόμβος είναι αιμοπεταλιακός, μη αποφρακτικός.

Οι βλάβες με ασβεστωμένα οζίδια συναντώνται συχνότερα σε ασβεστωμένες αρτηρίες με έντονη ελίκωση και σε ηλικιωμένα άτομα, ιδίως άνδρες(81).

1.6 Παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης - Η ενδοθηλιακή διατμητική τάση (ESS)

Το stress αιματικής ροής (shear stress), αποτελεί σημαντική φυσική δύναμη η οποία δρα πάνω στο αγγειακό ενδοθήλιο. Ο ρόλος της δυναμικής των ρευστών στη δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης έχει τις σύγχρονες ρίζες του στις απαρχές της δεκαετίας του '60, όταν διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ο διαχωρισμός της ροής του αίματος

σε σημεία διχασμών, καμπυλότητες των αρτηριών ή σε αύξηση της εγκάρσιας διατομής τους, σχετιζόταν με τη δημιουργία αθηροσκλήρωσης.

Οι Caro et al σε μελέτη σε νεκροτομικό υλικό έδειξαν ότι οι πρώιμες βλάβες γύρω από τους αρτηριακούς κλάδους της κοιλιακής αορτής δημιουργήθηκαν σε περιοχές στις οποίες το τοιχωματικό stress αναμενόταν να είναι χαμηλό(82). Έκτοτε, πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν ότι η αθηροσκλήρωση επισυμβαίνει σε περιοχές που εκτίθενται σε χαμηλό shear stress(83,84) και κατά συνέπεια με μικρό αριθμό στενών συνάψεων(11).

Πολυετής βασική και κλινική έρευνα έχει αποδείξει ότι το χαμηλό ESS διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη φυσική εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και στην ανάπτυξη ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Από τη δεκαετία του '90 έχει γίνει ιδιαίτερο πεδίο έρευνας η επίδραση της διατμητικής τάσης στην έκφραση γονιδίων.

Ορισμοί: Η **ενδοθηλιακή διατμητική τάση** (endothelial shear stress, ESS) είναι η εφαπτόμενη δύναμη που ασκείται από την τριβή του ρέοντος αίματος στην ενδοθηλιακή επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος. Εκφράζεται σε μονάδες δύναμης/μονάδα επιφανείας (N/m^2 ή Pascal [Pa] ή $dyne/cm^2$).

Ο τύπος της ροής υγρού μέσα σε ένα σωλήνα εξαρτάται από την ταχύτητα ροής και την παρουσία γεωμετρικών ανωμαλιών ή απόφραξης του σωλήνα(85). Η ροή μπορεί να είναι είτε **γραμμική** είτε **στροβιλώδης**. Η γραμμική ροή διακρίνεται σε διαταραγμένη ή μη, ενώ η στροβιλώδης ροή χαρακτηρίζεται από συνεχή διαφοροποίηση της ταχύτητας σε κάθε σημείο, παρότι η συνολική ροή παραμένει σταθερή(86).

Η **χαμηλή ενδοθηλιακή διατμητική τάση** (low ESS) αναφέρεται σε ενδοθηλιακή διατμητική τάση μονής κατεύθυνσης σε κάθε δεδομένο σημείο, αλλά με περιοδικές διακυμάνσεις του μεγέθους της οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη μέση τιμή χρόνου(87). Το χαμηλό ESS τυπικά συναντάται στις εσωτερικές περιοχές καμπυλότητας των αρτηριών καθώς και σε περιοχές που προηγούνται μιας στένωσης.

Η **ταλαντωσική διατμητική τάση** (oscillatory endothelial shear stress), χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές μεταξύ συστολής και διαστολής, τόσο στην κατεύθυνση όσο και στο μέγεθος και συναντάται κυρίως σε μεταστενωτικές περιοχές, στα πλάγια τοιχώματα των διχασμών και στα εγγύς τμήματα των πλάγιων κλάδων(83).

Η ενδοθηλιακή διατμητική τάση (ESS) έχει βρεθεί ότι επηρεάζει σημαντικά τη μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων της αρτηρίας(88). Σε ευθεία τμήματα αγγείων τα κύτταρα του ενδοθηλίου έχουν σχήμα ελλειψοειδές και διατάσσονται παράλληλα στη ροή του αίματος. Σε σημεία διαταραγμένης ροής, όπως είναι οι διχασμοί αγγείων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκονται σε οξειδωτικό stress και διαθέτουν ενεργοποιημένο, προφλεγμονώδη φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από πολυγωνικό σχήμα, έλλειψη προσανατολισμού και αυξημένη διαπερατότητα σε διάφορα μακρομόρια, μεταξύ των οποίων και την LDL(89). Τα δυσλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα συναντώνται στις προαναφερθείσες περιοχές του αρτηριακού δέντρου, όπου αναπτύσσεται διαταραγμένη ροή και συνεπώς χαμηλή διατμητική τάση(90,91). Η διαταραγμένη ροή τροποποιεί το προφίλ των εκκρινόμενων παραγόντων καθώς και την έκφραση των επιφανειακών μορίων των ενδοθηλιακών κυττάρων προς αυτούς τους παράγοντες, ευνοώντας έτσι την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, θρόμβωσης(92) και περαιτέρω δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων(93), γεγονός που στηρίζει την άποψη ότι η διαταραγμένη ροή είναι αθηρογόνο.

1.6.1 Ο ρόλος της χαμηλής ενδοθηλιακής διατμητικής τάσης στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης

Ο μεγαλύτερος όγκος δεδομένων που αφορούν στο ρόλο του ESS στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης προέρχεται από in vitro και in vivo μελέτες σε ζώα. Παρότι οι συνθήκες στις προαναφερθείσες μελέτες συνήθως διαφέρουν σημαντικά από τις συνθήκες της αιματικής ροής στον άνθρωπο, τα αποτελέσματά τους αποτελούν την πηγή θεμελίωσης των βασικών αρχών και κατανόησης του ρόλου του ESS στην αθηρωμάτωση.

Το χαμηλό ESS εξασθενεί την αθηροπροστατευτική δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO)(94), ενώ παράλληλα προάγει την πρόσληψη και σύνθεση μορίων LDL και τη διαπερατότητα της ενδοθηλιακής στιβάδας σε μόρια LDL, καθώς και την υπενδοθηλιακή συσσώρευση αυτών. Παράλληλα, προάγει το οξειδωτικό stress και τη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων του τοιχώματος των

αρτηριών(95). Επιπρόσθετα, προκαλεί αύξηση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης, χημειοτακτικών μορίων και προφλεγμονωδών κυτοκινών(96), προάγοντας έτσι τη μετανάστευση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων προς τον έσω χιτώνα. Όταν τα μονοκύτταρα συσσωρεύονται στη υπενδοθηλιακή στιβάδα, διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και αυτόματα μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα τα οποία προάγουν τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης(97). Η αυξημένη έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (ιδίως των MMP-2 και MMP-9) καθώς και των καθεψινών, βασικών πρωτεασών που σχετίζονται με την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας, επίσης έχει βρεθεί ότι προάγονται από το χαμηλό ESS(98,99). Μελέτες καταδεικνύουν ότι το χαμηλό ESS σχετίζεται επίσης με νεοαγγείωση και ασβέστωση της αθηρωματικής πλάκας(100), αυξάνει τις πιθανότητες δημιουργίας θρόμβου(101,102) και προάγει την αρτηριακή αναδιαμόρφωση.

1.6.1.1 Ο ρόλος του χαμηλού ESS στην αρτηριακή αναδιαμόρφωση

Σημαντικό στοιχείο στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης αποτελεί και η διαδικασία της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης ως απάντηση στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Η ακεραιότητα του αρτηριακού τοιχώματος διατηρείται χάρη στην ισορροπία μεταξύ σύνθεσης και αποδόμησης των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Οι βασικοί παράγοντες αυτής της διαδικασίας είναι τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και οι ινοβλάστες που συμβάλλουν στην παραγωγή της θεμέλιας ουσίας καθώς και οι πρωτεάσες (κυρίως MMPs και καθεψίνες), που είναι υπεύθυνες για την αποδόμησή της (58).

Σε φυσιολογικές αρτηρίες, το χαμηλό ESS οδηγεί σε προσαρμοστική αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου, με συνέπεια την φυσιολογικοποίηση του ESS. Σε αθηρωματικές αρτηρίες όμως, η απάντηση της αρτηρίας στο χαμηλό ESS είναι ιδιαίτερα περίπλοκη(24,103-106). Το χαμηλό ESS έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αθηρώματος τοπικά, ενώ το τοίχωμα της αρτηρίας φλεγμαίνει και ευνοεί την αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Αυτό έχει ως συνέπεια τον κατακερματισμό της έσω ελαστικής μεμβράνης, την επέκταση της φλεγμονής στο μέσο χιτώνα με καταστροφή του

κολλαγόνου και των ινιδίων ελαστίνης και τελικά τη διαστολή του αγγείου και την αύξηση του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας(24,98,107,108).

Ενώ μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ποικιλία απαντήσεων των αρτηριών με αθηρωμάτωση στην επίδραση του χαμηλού ESS(10,24,109), μικρός αριθμός μελετών σε ανθρώπους δείχνει θετική συσχέτιση μεταξύ χαμηλού ESS στις στεφανιαίες αρτηρίες και αρνητικής αναδιαμόρφωσης των αρτηριών(104,110). Η απάντηση αυτή συνάδει με ιστολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν δείξει ότι η αρνητική αναδιαμόρφωση μπορεί να συμβεί σε κάποιο στάδιο εξέλιξης μιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, ως αποτέλεσμα επούλωσης και δημιουργίας ινώδους ιστού μετά από πολλαπλές πιθανές μικρορήξεις της αθηρωματικής πλάκας(73). Στη μελέτη PREDICTION(111), όπου συμπεριελήφθησαν 506 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, χρησιμοποιήθηκε η εικονική ιστολογία (virtual histology, VH-IVUS) για τον προσδιορισμό των μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας σε συνδυασμό με τη μέτρηση του ESS σε τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι το χαμηλό ESS σε συνδυασμό με το αυξημένο αθηρωματικό φορτίο είχαν θετική συσχέτιση με περαιτέρω αύξηση του αθηρωματικού φορτίου και μείωση της επιφάνειας αυλού, καθώς και κλινική επιδείνωση της στένωσης. Στην ίδια μελέτη, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση του υψηλού ESS με εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας ή προοδευτική στένωση του αυλού. Σε αντίθεση με τη μελέτη PREDICTION, ορισμένες μελέτες που έχουν συσχετίσει το υψηλό ESS με μετατροπή μιας προϋπάρχουσας αθηρωματικής πλάκας σε περισσότερο ευάλωτο φαινότυπο(110,112). Σε μια τέτοια μελέτη(110), τμήματα του αγγείου με υψηλό ESS είχαν μεγάλο αθηρωματικό φορτίο, επαρκές για να προκαλέσει επιτάχυνση της ροής και αύξηση του shear stress, χωρίς να προκαλεί περιορισμό της ροής. Η συνύπαρξη υψηλού ESS με μη-στενωτική βλάβη, η οποία οδηγεί σε μετατροπή των περιοχών αυτών σε περισσότερο ευάλωτο φαινότυπο, συμφωνεί με τη γενικότερη αντίληψη ότι οι ευάλωτες πλάκες έχουν υψηλό αθηρωματικό φορτίο χωρίς να είναι στενωτικές(1,113). Στη μελέτη αυτή, περιοχές με υψηλό ESS οδηγήθηκαν σε θετική αναδιαμόρφωση στο follow-up, γεγονός που μπορεί να ερμηνευτεί ως απάντηση του αγγείου στην προσπάθεια να επαναφέρει το ESS σε φυσιολογικότερα επίπεδα. Μικρότερες μελέτες επίσης συσχέτισαν

περιοχές με ρήξη στη στεφανιαία και καρωτιδική κυκλοφορία με παρουσία υψηλού ESS(114,115).

1.7 Μέθοδοι απεικόνισης της αθηρωματικής βλάβης

1.7.1 Αγγειογραφία

Η στεφανιογραφία αποτελεί μέθοδο ελέγχου της βατότητας του αυλού του αγγείου, χωρίς να μπορεί να προσδιορίσει τις υπάρχουσες βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα. Αγγειογραφικά, μια αθηρωματική πλάκα χαρακτηρίζεται ως σύμπλοκη όταν προκαλεί στένωση του αυλού του αγγείου >50% και φέρει δύο ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά: 1/ Ενδοαυλικό έλλειμμα πλήρωσης (αγγειογραφική ανίχνευση θρόμβου), 2/ εξέγκωση (παρουσία σκιαγραφικού με ασαφές περίγραμμα πέραν του αυλού του αγγείου), 3/ ανώμαλα όρια και προεξέχουσες παρυφές και 4/ επηρεασμένη ροή. Οι Goldstein et al έδειξαν ότι σε ποσοστό >40%, οι ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου φέρουν περισσότερες από μία σύμπλοκες αθηρωματικές πλάκες(116).

Ωστόσο, παρότι η στεφανιογραφία έχει χρησιμοποιηθεί ως η gold standard μέθοδος εκτίμησης μιας αθηρωματικής βλάβης επί σειρά ετών, ενέχει πολύ σημαντικούς περιορισμούς. Αρχικά, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η στεφανιογραφία είναι μια «αυλογραφία», ικανή να απεικονίσει μόνο το εύρος του αυλού του αγγείου, χωρίς να δίνει στοιχεία για την έκταση της αθηρωματικής πλάκας από το μέσο χιτώνα ως και την έξω ελαστική μεμβράνη(117). Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου ότι στα αρχικά στάδια εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας η επιφάνεια του αγγειακού αυλού δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα, τουλάχιστον μέχρι να αυξηθεί σημαντικά ο όγκος της πλάκας (θετική αναδιαμόρφωση) και να καλύψει το 40% της εγκάρσιας διατομής του αγγείου(54). Επιπλέον, η αγγειογραφία παρέχει δισδιάστατη απεικόνιση μιας τρισδιάστατης δομής. Δεδομένου ότι μεγάλο ποσοστό των αθηρωματικών βλαβών είναι έκκεντρες, η αγγειογραφία είτε υπερεκτιμά είτε υποεκτιμά τη σοβαρότητα της βλάβης, ανάλογα με τη γωνία με την οποία τέμνει η δέσμη ακτίνων X το στενωμένο αυλό του αγγείου(54,118)

1.7.2 Ενδαγγειακές απεικονιστικές τεχνικές

1.7.2.1 Η οπτική συνεκτική τομογραφία (optical coherence tomography, OCT)

Η ενδαγγειακή οπτική συνεκτική τομογραφία (IVOCT, OCT) είναι μια νέα τεχνική απεικόνισης των στεφανιαίων αγγείων, η οποία βασίζεται στη χρήση καθετήρα και δίνει τη δυνατότητα απεικόνισης του αυλού και του τοιχώματος του αγγείου με πολύ υψηλή ευκρίνεια, χρησιμοποιώντας σχεδόν υπέρυθρη ακτινοβολία μήκους κύματος 1250 - 1350nm. Αποτελεί μέθοδο υψηλής ανάλυσης, η οποία χρησιμοποιεί τις διαφορές στην ανάκλαση δέσμης υπέρυθρου φωτός από τους διάφορους ιστούς. Η εγκάρσια ανάλυση είναι της τάξεως των 10-15 μm και με ένα ρυθμό ανάκτησης εικόνων περίπου 100-200 frames/sec, μας δίνει τη δυνατότητα ελέγχου τμήματος της αρτηρίας μήκους μέχρι και 150mm σε λιγότερο από 5sec(8,119). Η ανάλυση της εικόνας (5-10 μm) είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη του ενδοστεφανιαίου υπερήχου (100-150 μm).

Ο καθετήρας αποτελείται από ένα εσωτερικό «πυρήνα» ο οποίος περιβάλλεται από εξωτερική θήκη. Το εσωτερικό τμήμα του καθετήρα περιλαμβάνει μια οπτική ίνα με πρίσμα και μικροφακό στο άπω άκρο του (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2: Η οπτική ίνα (C7, Dragonfly, St. Jude)

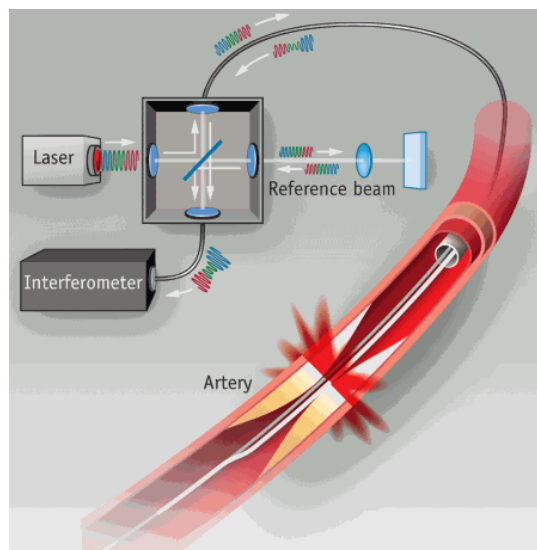
Η οπτική ίνα περιστρέφεται μέσα στην εξωτερική θήκη της και παράγει μια φωτεινή δέσμη σάρωσης κάθετη στον άξονά της, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εικόνων εγκάρσιας διατομής του αγγείου(120)(**Εικόνα 3**). Η παλαιότερη τεχνολογία της μεθόδου

βασιζόταν στην ανίχνευση χρονικού πεδίου (time-domain), ενώ η σύγχρονη γενιά OCT βασίζεται στην ανίχνευση πεδίου συχνοτήτων (FD, frequency-domain detection)(120). Η τελευταία γενιά FD-OCT επιτρέπει την ταχεία μέτρηση του ανακλώμενου φωτός με αποτέλεσμα την απόκτηση γρήγορου pullback με τη βοήθεια της έγχυσης σκιαγραφικού μέσου για την προσωρινή απομάκρυνση του αίματος από τον αυλό, χωρίς να απαιτείται η πλήρης απόφραξή του.

Η υψηλή ανάλυση των εικόνων OCT, περιορίζει το βάθος διεισδυτικής ικανότητας της φωτεινής δέσμης δια μέσου του αίματος και των ιστών (1-3mm), με αποτέλεσμα την ατελή ανάκλαση του φωτός από τις βαθύτερες στιβάδες του αρτηριακού τοιχώματος. Ο περιορισμός αυτός της μεθόδου, εμποδίζει την ανίχνευση της έξω και πολύ συχνά της έσω ελαστικής μεμβράνης και συνεπώς τον καθορισμό των διαστάσεων του αγγείου σε βλάβες με αυξημένο αθηρωματικό φορτίο και θετική αναδιαμόρφωση(120). Ωστόσο, η OCT έχει χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία για την ανίχνευση αθηρωματικών πλακών που αντιπροσωπεύουν διαφορετικά στάδια εξέλιξης της νόσου(121).

Πλάκες με μεγάλο λιπώδη ή νεκρωτικό πυρήνα απεικονίζονται ως περιοχές με χαμηλή ανάκλαση σήματος, σε αντίθεση με τις ινώδεις πλάκες που είναι περιοχές με ομοιογενές, υψηλής έντασης σήμα. Οι ασβεστωμένες περιοχές της πλάκας παράγουν σήμα χαμηλής έντασης με σαφή όρια μέσα στον περιβάλλοντα ινώδη ιστό(122). Η ανίχνευση της συσσώρευσης μακροφάγων στην αθηρωματική πλάκα με την OCT, δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης του βαθμού της φλεγμονής(123).

Η OCT θεωρείται η καλύτερη μέθοδος μέτρησης του πάχους της κάψας της αθηρωματικής πλάκας και είναι πολλά υποσχόμενη για τη μελέτη της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας in vivo.



Εικόνα 3: Η time domain OCT (TD-OCT), για τη δημιουργία της εικόνας στέλνει πολλαπλές, διαδοχικές δέσμες εγγύς υπέρυθρου φωτός στον ιστό και ακολούθως μετρά την ένταση της ανάκλασης και τη συγκρίνει με μια προκαθορισμένη δέσμη αναφοράς (reference beam). Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται σε βαθύτερες στιβάδες, με την προσαρμογή της δέσμης αναφοράς, έτσι ώστε να γίνει η συσχέτιση με βαθύτερο σημείο του ιστού. Το σύνολο των δεδομένων που συλλέγονται από τις πολλαπλές δέσμες οι οποίες εκπέμπονται στην ίδια περιοχή αλλά σε διαφορετικά βάθη του ιστού, ονομάζεται γραμμή σάρωσης (scan line). Αντίθετα, η frequency domain OCT (FD-OCT) συλλέγει το σύνολο των δεδομένων κατά μήκος μιας γραμμής σάρωσης στέλνοντας συγχρόνως φως με ποικίλα μήκη κύματος σε διαφορετικά βάθη του ιστού. Το ανακλώμενο φως διαφέρει στα διαφορετικά μήκη κύματος, και η ανακλώμενη ένταση κάθε μήκους κύματος αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο βάθος του ιστού. Τα δεδομένα έπειτα αναλύονται από ένα ιντερφερόμετρο για τη δημιουργία εικόνας (Image courtesy LightLab Imaging)

1.7.2.1.1 Ευρήματα OCT στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η ακρίβεια με την οποία η OCT μπορεί να απεικονίσει τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας, καταδεικνύεται σε πολυάριθμες ex vivo μελέτες των στεφανιαίων αρτηριών(124).

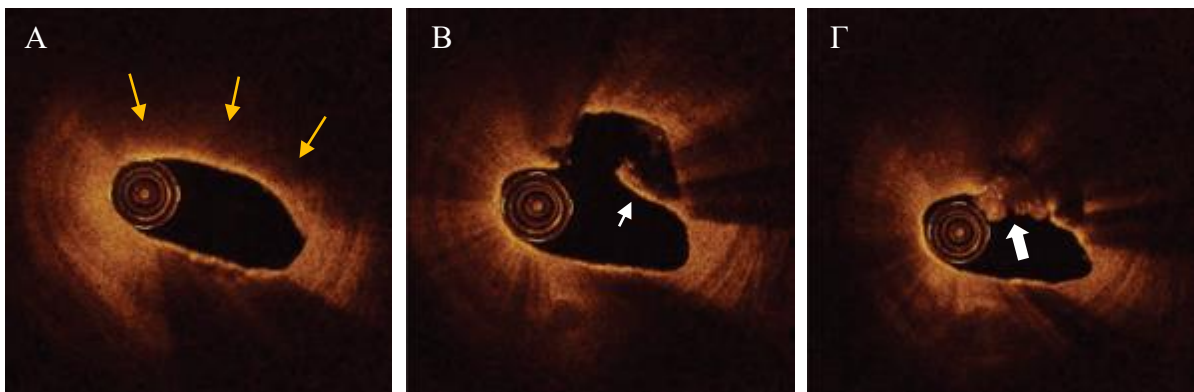
Η παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα (PIT) απουσία μακροφάγων, στην OCT απεικονίζεται ως εστιακή πάχυνση του έσω χιτώνα με υψηλή ένταση σήματος και μέτρια εξασθένιση της φωτεινής δέσμης προς τις βαθύτερες στιβάδες του έσω χιτώνα. Δεδομένου ότι στις βλάβες PIT ο λιπώδης πυρήνας σχηματίζεται στις βαθύτερες στιβάδες του έσω χιτώνα, πλησίον του μέσου χιτώνα, η εξασθενημένη φωτεινή δέσμη αδυνατεί να τον απεικονίσει. Όταν υπάρχουν μακροφάγα στις επιφανειακές στιβάδες του έσω χιτώνα, στην OCT παρατηρούνται σαφείς ή στικτές συρρέουσες περιοχές με υψηλή ένταση σήματος, που προκαλούν σκιά στις υποκείμενες δομές. Η ταχεία εξασθένιση του σήματος αποτελεί χαρακτηριστικό των περιοχών που είναι πλούσιες σε μακροφάγα(8,123).

Το **ινωδοαθήρωμα**, σε όλα τα στάδια εξέλιξής του, χαρακτηρίζεται από υψηλής έντασης, υψηλής ανάκλασης σήμα, με εκσεσημασμένη εξασθένιση του φωτός στα βαθύτερα στρώματα, πιθανόν λόγω παρουσίας ενεργοποιημένων μακροφάγων ή/και αποτιτανώσεων. Η προαναφερθείσα (κεφ. 4.2) «αδυναμία» της OCT να διεισδύει στα βαθύτερα στρώματα του τοιχώματος του αγγείου, εμποδίζει τον σαφή καθορισμό των διαστάσεων του αγγείου σε περιοχές με αυξημένο αθηρωματικό φορτίο. Συνεπώς, η συνολική επιφάνεια της πλάκας, το μέγεθος του λιπώδους ή νεκρωτικού πυρήνα και η ενδοπλακική αιμορραγία, σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι δυνατό να οριοθετηθούν πλήρως με τη χρήση της OCT(125) (Evidence Level: Low).

Η OCT θεωρείται ως η ακριβέστερη τεχνική μέτρησης του πάχους της ινώδους κάψας. Με βάση την πλειονότητα των ιστολογικών μελετών(118,126) το όριο των 65μm έχει καθιερωθεί προκειμένου να χαρακτηριστεί μια βλάβη ως **ινωδοαθήρωμα με λεπτή κάψα (TCFA)** και χρησιμοποιείται σήμερα σε πολλές μελέτες OCT για το χαρακτηρισμό της πλάκας ως TCFA(127) (**Εικόνα 4Α**). Ωστόσο, η τιμή των 65μm είναι πιθανό να χρειαστεί προσαρμογή προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως cut-off στην OCT, αν ληφθεί υπόψη η συρρίκνωση που υφίσταται ο ιστός κατά την επεξεργασία του στο εργαστήριο(8,126). Ορισμένος αριθμός μελετών OCT έχει χρησιμοποιήσει **τη γωνία που καταλαμβάνει ο νεκρωτικός πυρήνας** στην εγκάρσια διατομή του αγγείου ως επιπρόσθετη παράμετρο για την ανίχνευση του TCFA(8). Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή

από τους μελετητές να μην παρερμηνεύεται ως παρουσία νεκρωτικού πυρήνα η φαινομενική εξασθένιση του σήματος OCT εξαιτίας της έκκεντρης θέσης του καθετήρα (φαινόμενο tangential signal dropout)(128).

Στην πλειονότητα των κλινικών μελετών με OCT που συμπεριέλαβαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, διαπιστώθηκε η παρουσία ρήξης της πλάκας (Εικόνα 4B, Γ). Στις μελέτες αυτές, η ραγείσα ινώδης κάψα είχε πάχος <70μm και παρατηρήθηκε στο 67% των ασθενών, ενώ το 95% των μετρήσεων του ελάχιστου πάχους της κάψας βρέθηκε <80μm(126,129,130), στοιχεία τα οποία είναι σύμφωνα με τα ευρήματα των ιστολογικών μελετών στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Μια σημαντική διαφορά που διαπιστώνεται ανάμεσα στην OCT και τις ιστολογικές μελέτες αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είναι η παρουσία στις εικόνες OCT ενδοπλακικής κοιλότητας (cavity) κάτω από τη ραγείσα λεπτή ινώδη κάψα, ενώ στα ιστολογικά παρασκευάσματα δεν παρατηρείται αντίστοιχο εύρημα. Σύμφωνα με τους Otsuka et al(124), το εύρημα είναι αποτέλεσμα είτε μιας εσφαλμένης εντύπωσης παρουσίας κοιλότητας λόγω των υψηλών πιέσεων έγχυσης του αντιθετικού μέσου σε συνδυασμό με την παρουσία του υπερκείμενου θρόμβου, είτε της ταχείας απομάκρυνσης του υλικού του νεκρωτικού πυρήνα που συμπαρασύρεται μετά την έγχυση του αντιθετικού μέσου.

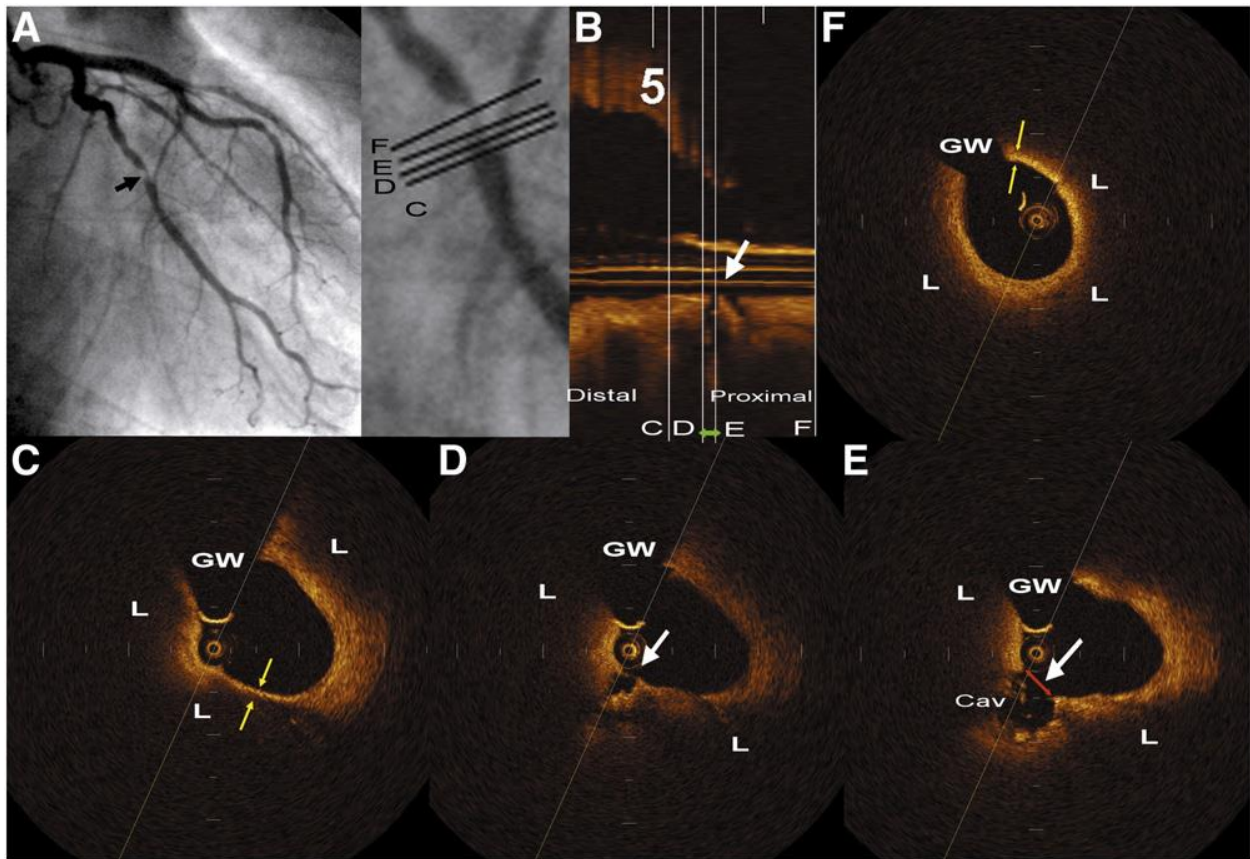


Εικόνα 4: Εικόνες OCT όπου διακρίνεται ινωδοαθήρωμα με λεπτή κάψα και ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα. Α/ Ινωδοαθήρωμα με λεπτή κάψα και ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα (βέλη). Β/ Ρήξη ινώδους κάψας, όπου διακρίνεται η κοιλότητα (κίτρινες κηλίδες) και ο κρημνός (flap, λευκό βέλος) της ραγείσας ινώδους κάψας. Γ/ Παρουσία θρόμβου στο σημείο της ρήξης (βέλος).

Σε μελέτη όπου πραγματοποιήθηκε ανάλυση των αθηρωματικών πλακών 111 ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρσπαση του ST (STEMI) με τη χρήση OCT και IVUS, από την OCT ανάλυση διαπιστώθηκε ότι στις αθηρωματικές βλάβες όπου η διάβρωση (erosion) ή τα ασβεστωμένα οζίδια (calcified nodules) ήταν ο βασικός μηχανισμός πρόκλησης ΟΣΣ, υπήρχε αυξημένη επίπτωση ινώδους πλάκας και μειωμένη επίπτωση πλάκας με λιπώδη ιστό και TCFA. Μεταξύ των λιπιδικών πυρήνων, εκείνοι που είχαν υποστεί διάβρωση ή επιπλέκονταν με ασβεστωμένα οζίδια είχαν μικρότερο μέγεθος λιπώδους ιστού σε σχέση με εκείνους όπου παρουσιάστηκε ρήξη. Η παρουσία μικροδιαύλων ήταν σημαντικότερη στατιστικά στις πλάκες που είχαν υποστεί ρήξη σε σχέση με εκείνες που είχαν υποστεί διάβρωση, ενώ παρότι το ποσοστό του ασβεστίου δεν παρουσίαζε διαφορές στις δύο καταστάσεις, στις περιοχές με διάβρωση το ασβέστιο εντοπίστηκε σε μεγαλύτερο βάθος στο αρτηριακό τοίχωμα(131).

1.7.2.1.2 OCT και αρτηριακή αναδιαμόρφωση

Η περιορισμένη διεισδυτική ικανότητα της φωτεινής δέσμης δια μέσου του αίματος και των ιστών (1-3mm), όπως ήδη προαναφέρθηκε, ιδιαίτερα στις περιοχές με παρουσία νεκρωτικού πυρήνα, αποτελεί σημαντικό περιορισμό της μεθόδου της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας, ο οποίος οδηγεί συχνά σε αδυναμία υπολογισμού του βαθμού αρτηριακής αναδιαμόρφωσης και του αθηρωματικού φορτίου(125). Με βάση τους σύγχρονους ορισμούς και τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ποσοτική ανάλυση των εικόνων OCT(8), η εκτίμηση της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης μπορεί να γίνει με τη χρήση του τύπου που έχει ως τώρα χρησιμοποιηθεί για το IVUS(132), τροποποιημένο για την έσω ελαστική μεμβράνη (Internal Elastic Membrane, IEL), όταν αυτή είναι ορατή, ως εξής: *επιφάνεια IEM στη βλάβη/επιφάνεια IEM σημείου αναφοράς*. Ο τύπος υπολογισμού μπορεί να συμπεριλαμβάνει τις αντίστοιχες μετρήσεις για την έξω ελαστική μεμβράνη, όπου αυτή είναι ορατή στα στιγμιότυπα OCT(8).



Εικόνα 5: Αντιπροσωπευτικές εικόνες OCT της υπεύθυνης βλάβης ασθενούς με NSTEMI. A/ Στεφανιογραφία, όπου απεικονίζεται η υπεύθυνη βλάβη στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (στη μεγέθυνση αναδεικνύονται τα σημεία (C-F) που αντιστοιχούν στις εικόνες OCT. B/ Επιμήκης προβολή της καταγραφής OCT. Η πράσινη γραμμή αντιστοιχεί στο μήκος της ρήξης (0.8 mm). C/ εγκάρσια διατομή του αγγείου στο επίπεδο του TCFA (ινωδοαθήρωμα με λεπτή κάψα), άπω της ρήξης. Το πάχος της ινώδους κάψας (κίτρινα βέλη) είναι 30 µm. D/ Εγκάρσια διατομή της αρτηρίας όπου διακρίνεται η λύση της συνέχειας του έσω χιτώνα και η παρουσία θρόμβου. E/ Στιγμιότυπο όπου έγινε η μελέτη της ρήξης. F/ Ελάχιστη επιφάνεια αυλού με ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα και πάχος κάψας (κίτρινα βέλη) 80 µm. Cav, Cavity; L, lipid pool; GW, guidewire (Toutouzas K. et al, Am Heart J, 2011)

1.7.2.2 Το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (intravascular ultrasound, IVUS)

Το ενδοστεφανιαίο υπερηχοκαρδιογράφημα (IVUS) αποτελεί επίσης επεμβατική απεικονιστική τεχνική που βασίζεται στη χρήση καθετήρα για την απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος και του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών. Εκτός από τη λήψη εγκαρσίων διατομών του αγγείου σε πραγματικό χρόνο, μέσω επεξεργασίας με ηλεκτρονικό υπολογιστή είναι εφικτή, όπως και στην OCT, η απόδοση της επιμήκους διατομής καθώς και η τρισδιάστατη απεικόνιση της στεφανιαίας αρτηρίας. Η εφαρμογή της τεχνικής αποτελεί σχετικά απλή διαδικασία και η χρήση της συσχετίζεται με πολύ μικρό αριθμό επιπλοκών(133).

Οι υπερηχογραφικές εικόνες, παράγονται από τη δίοδο ηλεκτρικού ρεύματος διαμέσου ενός υλικού που φέρει πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους, οι οποίοι όταν δεχθούν ηλεκτρική διέγερση διαστέλλονται και συστέλλονται παράγοντας ηχητικά κύματα. Μέρος της υπερηχητικής ενέργειας, αφού ανακλάται από τον ιστό, επιστρέφει στον ηχομορφοτροπέα μέσω του οποίου μετατρέπεται σε ηλεκτρική ενέργεια και τελικά σε εικόνα. Το ποσοστό των ανακλώμενων υπερήχων εξαρτάται από τη διαφορά στη μηχανική αντίσταση μεταξύ δύο γειτονικών ιστών.

Η ποιότητα της εικόνας μπορεί εν μέρει να περιγραφεί με δύο όρους: Την ανάλυση στο χώρο (spatial resolution) και την ανάλυση αντίθεσης (contrast resolution). Η ανάλυση στο χώρο σχετίζεται με την ικανότητα διάκρισης μικρών αντικειμένων μέσα στην υπερηχογραφική εικόνα και έχει δύο βασικές κατευθύνσεις: Την ανάλυση κατά άξονα (παράλληλα προς τη δέσμη υπερήχων) και την πλάγια ανάλυση (κάθετα τόσο προς τη δέσμη υπερήχων όσο και προς τον καθετήρα). Για ηχομορφοτροπέα IVUS που λειτουργεί σε συχνότητες 20-40 MHz, η ανάλυση κατά άξονα είναι 100-150 μ m και η πλάγια ανάλυση είναι 200-250 μ m. Η ανάλυση αντίθεσης σχετίζεται με την κατανομή του ανακλώμενου σήματος στην κλίμακα του γκρι και χαρακτηρίζεται ως δυναμικό φάσμα. Εικόνες χαμηλού φάσματος απεικονίζονται ως άσπρο-μαύρο με λίγες διαβαθμίσεις του γκρι, ενώ εικόνες υψηλού φάσματος φέρονται με πολλές διαβαθμίσεις του γκρι χρώματος. Η διεισδυτική ικανότητα του IVUS φτάνει σήμερα τα 10mm και αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της τεχνικής(132).

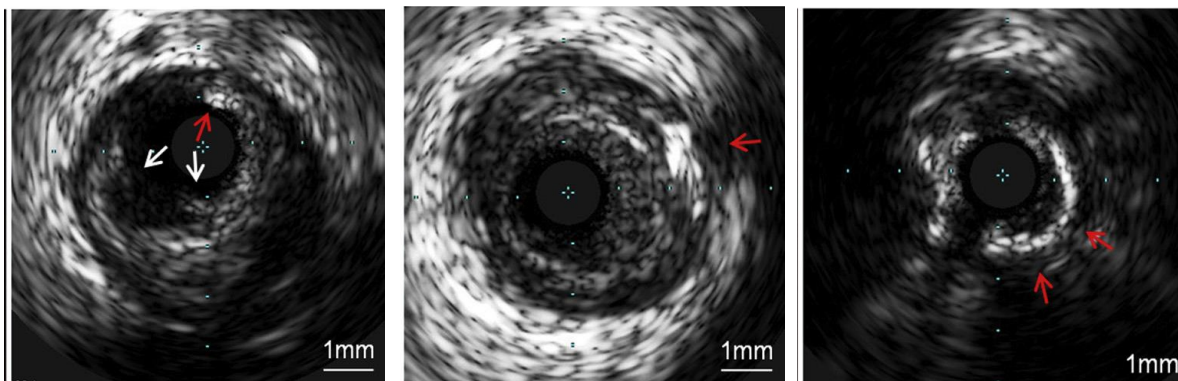
Η τεχνική του IVUS βασίζεται σε ένα ηλεκτρονικό σύστημα με καθετήρα που φέρει στο άκρο του πολλαπλούς μικρούς κρυστάλλους. Το σύστημα είναι έτσι προγραμματισμένο ώστε ένα τμήμα του να εκπέμπει υπερηχητική δέσμη, ενώ συγχρόνως ένα άλλο τμήμα να προσλαμβάνει. Σήμερα, οι καθετήρες IVUS έχουν διάμετρο <math><1\text{mm}</math> και είναι συμβατοί με οδηγούς καθετήρες 5 ή 6 French(132). Η χρήση μιας συσκευής αυτόματου pullback επιτρέπει ογκομετρικούς υπολογισμούς οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την παρακολούθηση της εξέλιξης και υποστροφής της αθηρωμάτωσης.

Προσδιορισμός των μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας. Το IVUS αποτελεί άριστη μέθοδο ανίχνευσης ασβεστίου στην αθηρωματική πλάκα(134). Η παρουσία ασβεστίου στην πλάκα έχει βέβαια συσχετισθεί περισσότερο με το κλινικό σύνδρομο της σταθερής στηθάγχης (135,136), παρά με την παρουσία ευάλωτης πλάκας που προκαλεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (137). Παρουσία όμως στικτών περιοχών ασβεστίου, χαρακτηριστικού της ευάλωτης αθηρωματικής βλάβης, έχει παρατηρηθεί σε υπεύθυνες αθηρωματικές πλάκες ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου(138). Παρότι έχουν γίνει επανειλημμένες προσπάθειες προσδιορισμού των επιμέρους μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας με το IVUS και την εντόπιση των χαρακτηριστικών εκείνων που μπορεί να χαρακτηρίζουν μια αθηρωματική βλάβη ως ευάλωτη, οι πληροφορίες που μπορεί να προσφέρει η συγκεκριμένη τεχνική προς αυτή την κατεύθυνση είναι σχετικά περιορισμένες. Υποηχογενείς περιοχές έχει βρεθεί ότι αντιπροσωπεύουν περιοχές πλούσιες σε λίπος, ενώ μέτρια υπερηχογενείς περιοχές αντιστοιχούν σε πλάκες με ινώδη σύσταση (139).

Δεδομένου ότι οι παραπάνω χαρακτηρισμοί των ποιοτικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας με το IVUS είναι υποκειμενικοί με σχετικά περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα, με βάση ιστολογικές παρατηρήσεις και συγκριτικές μελέτες (140), έγινε προσπάθεια ποσοτικοποίησης των επιμέρους στοιχείων της. **Η εικονική ιστολογία (VH-IVUS, virtual histology)**(141) βασίζεται στην ανάλυση των υψίσυχνων σημάτων των ενδαγγειακών υπερήχων. Το σήμα που λαμβάνεται μετατρέπεται σε ένα φάσμα συχνοτήτων και στη συνέχεια γίνεται ανασύνθεση αυτού και ταξινόμηση του ιστού με κωδικοποιημένα χρώματα, ανάλογα με τα ποιοτικά του χαρακτηριστικά. Με την

εικονική ιστολογία δημιουργείται «ιστικός χάρτης» της αθηρωματικής πλάκας η οποία χαρακτηρίζεται ως ινώδης, ινολιπώδης, πλούσια σε ασβέστιο και ως νεκρωτική περιοχή με ασβέστιο.

Χάρη στη μεγάλη διεισδυτική ικανότητα του IVUS, η σαφής απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος μπορεί να εκτιμήσει το βαθμό και το είδος της αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών ασθενών με αθηρωμάτωση. Η ευρέως αποδεκτή άποψη ότι η εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σχετίζεται με θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου ενώ οι υπεύθυνες αθηρωματικές πλάκες ασθενών με σταθερή στηθάγχη παρουσιάζουν συνήθως αρνητική αναδιαμόρφωση, έχει καταδειχθεί σε μελέτες με τη χρήση IVUS(142).



Εικόνα 6: (Α): Ρήξη πλάκας. Αναδεικνύεται η ραγείσα ινώδης κάψα (λευκά βέλη), ο μεγάλος λιπιδικός πυρήνας (ώρες 1 ως 10), καθώς και στικτές αποτιτανώσεις (κόκκινο βέλος). (Β): Διάβρωση. Στην αντίστοιχη εικόνα OCT διαπιστώνεται η παρουσία λευκού θρόμβου, χωρίς σημεία ρήξης. Στην εικόνα IVUS, παρατηρούνται εν τω βάθει στικτές αποτιτανώσεις (κόκκινο βέλος). Η εικόνα της διάβρωσης δεν είναι σαφώς διακριτή στο IVUS. (Γ): Ασβεστωμένο οζίδιο. Ευμεγέθους στιβάδα ασβεστίου προβάλλουσα στην επιφάνεια του αυλού (κόκκινα βέλη). (Από Higuma T. et al, JACC 2015(131).

1.7.3 Μέθοδοι ανίχνευσης λειτουργικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής βλάβης

1.7.3.1 Η ενδοστεφανιαία θερμογραφία

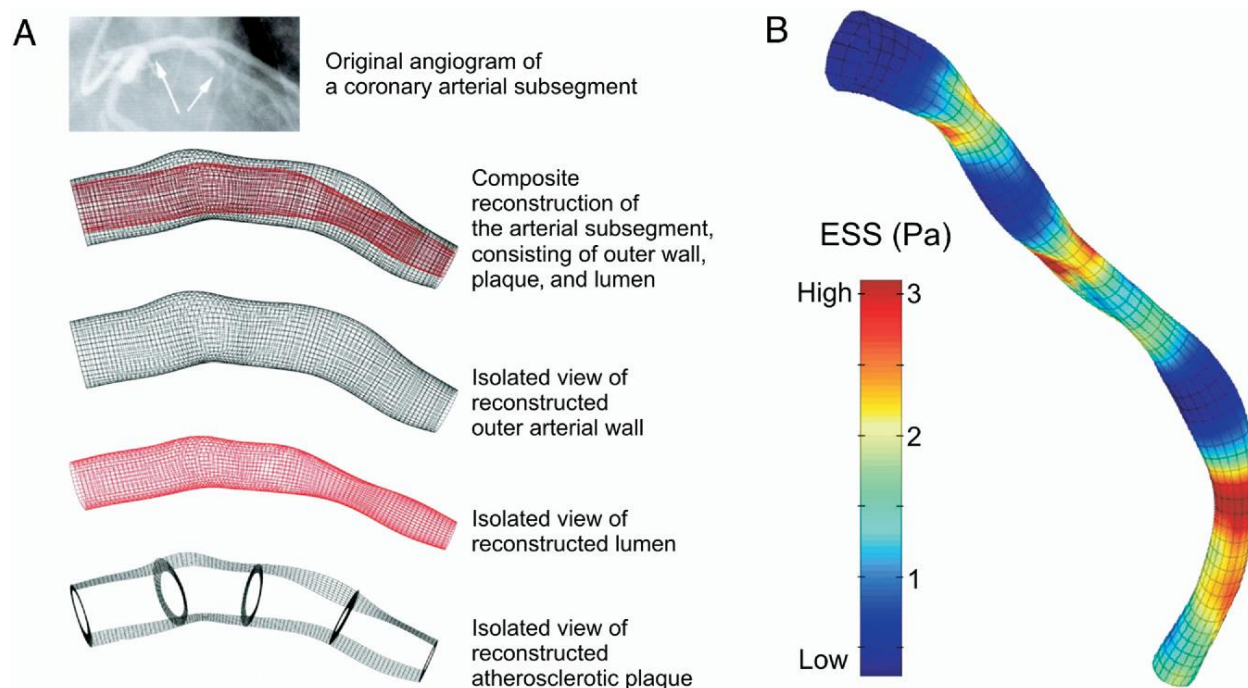
Η ενδοστεφανιαία θερμογραφία αποτελεί επεμβατική τεχνική, η οποία χρησιμοποιεί καθετήρα θερμομέτρησης (6F) που φέρει θερμίστορα στο άκρο του. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή εκτίμηση της θερμοκρασίας της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί η σωστή επιλογή της διαμέτρου του θερμογραφικού καθετήρα (3F, 3.5F, 4F) που χρησιμοποιείται, με κριτήριο τη διάμετρο της αρτηρίας όπως αυτή εκτιμάται αγγειογραφικά, έτσι ώστε ο καθετήρας να εφάπτεται με τον έσω χιτώνα του αγγείου και να γίνεται καταγραφή της θερμοκρασίας του τοιχώματος εγγύς, κατά μήκος και άπω της αθηρωματικής βλάβης.

Η θερμογραφία χρησιμοποιείται σε κλινικές μελέτες για τη διαπίστωση ύπαρξης φλεγμονώδους εξεργασίας εντός της πλάκας, με χρησιμοποίηση ειδικού θερμομετρικού καθετήρα (Medispes) που ανιχνεύει τόσο διαφορές θερμοκρασίας μεταξύ του εγγύς υγιούς τοιχώματος του αγγείου και της περιοχής της βλάβης, όσο και την ύπαρξη θερμοκής ετερογένειας κατά μήκος της πλάκας. Διαφορά θερμοκρασίας μεγαλύτερη από 0.05°C χαρακτηρίζεται ως σημαντική και με βάση αυτό το όριο οι αθηρωματικές πλάκες διακρίνονται σε θερμές, όταν $\Delta T \geq 0.05^{\circ}\text{C}$ και σε ψυχρές, όταν $\Delta T < 0.05^{\circ}\text{C}$.

1.7.3.2 Η ενδοθηλιακή διατμητική τάση (ESS)

Τα τελευταία χρόνια, με δεδομένη την επίδραση της μηχανικής της ροής του αίματος στη γένεση και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, όπως προαναφέρθηκε, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές για τον ποσοτικό προσδιορισμό του ESS στα διάφορα τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών, με στόχο την ανίχνευση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Η περισσότερο ολοκληρωμένη μέθοδος ως τώρα χαρακτηρίζεται ως “vascular profiling” και βασίζεται στη συγχώνευση του IVUS και της δισδιάστατης στεφανιογραφίας για τη δημιουργία ακριβούς τρισδιάστατης αναπαραγωγής της στεφανιαίας αρτηρίας(143,144). Η μέθοδος παρουσιάζει υψηλή αναπαραγωγιμότητα(145). Η τρισδιάστατη αναπαραγωγή του

αγγείου αποτέλεσε τη βάση για τη μέτρηση του ESS αλλά και της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης , αρχικά σε μελέτες σε ζώα και έπειτα και στον άνθρωπο(145,146) (Σχήμα 4).



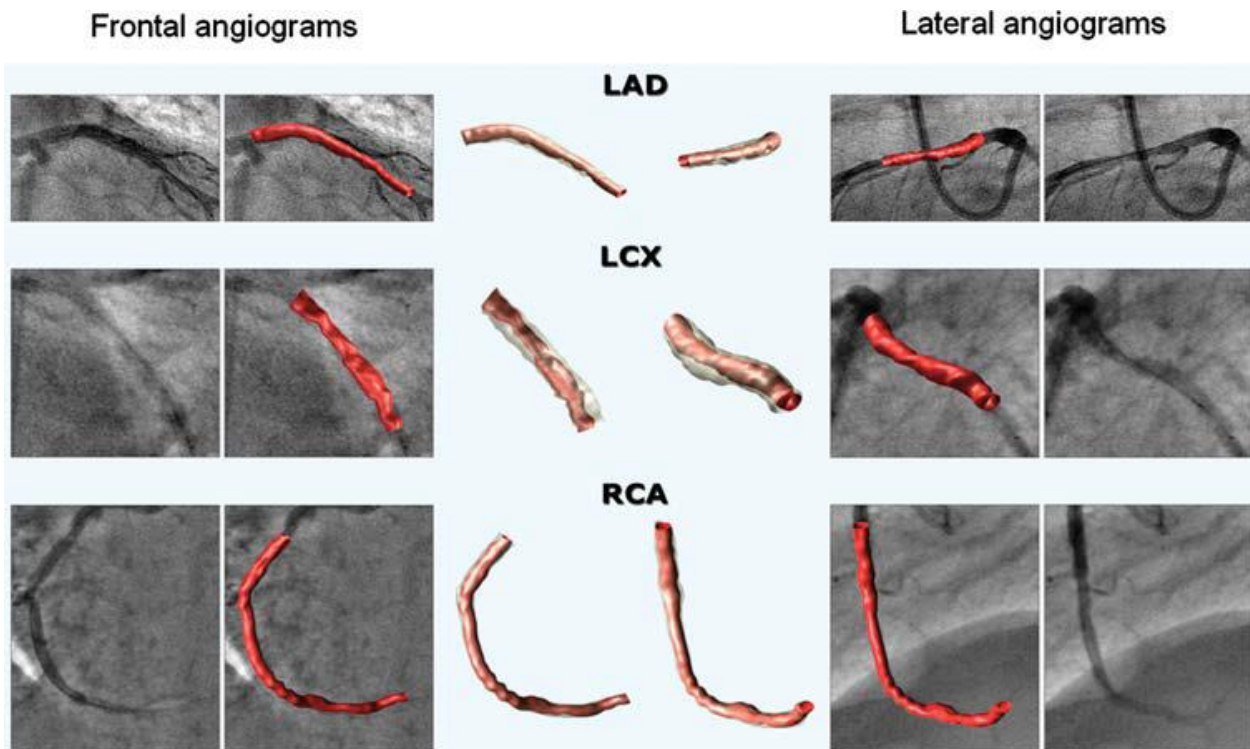
Σχήμα 4: Παράδειγμα μεθόδου «vascular profiling» με ανακατασκευή ανθρώπινης στεφανιαίας αρτηρίας και προσδιορισμό του προφίλ του ESS κατά μήκος της αρτηρίας. (A) Παράδειγμα τρισδιάστατης (3D) ανακατασκευής τμήματος στεφανιαίας αρτηρίας. (B) Παράδειγμα καταγραφής του προφίλ της ενδοθηλιακής διατμητικής τάσης (ESS) κατά μήκος τρισδιάστατης ανακατασκευασμένης στεφανιαίας αρτηρίας. (A: από Stone et al.(103), B: από Chatzizisis et al.(6). Pa: Pascal)

1.7.4 Συνδυασμός τεχνικών για την ανίχνευση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

Σήμερα, με βάση πλήθος ιστολογικών και παθολογοανατομικών μελετών, η έννοια της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας προβάλλεται ως το βασικό μοντέλο αθηρωματικής βλάβης το οποίο οδηγεί σε εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Ο χαρακτηρισμός της αθηρωματικής πλάκας ως ευάλωτης, βασίζεται κυρίως στα μορφολογικά και ανατομικά χαρακτηριστικά της πλάκας, χωρίς να συνυπολογίζονται λειτουργικά χαρακτηριστικά και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συντελούν στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Η μεγαλύτερη ως τώρα μελέτη σε ανθρώπους που χρησιμοποίησε συνδυασμό τεχνικών για τη συσχέτιση λειτουργικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας και την επίδραση της συσχέτισης αυτής στη φυσική ιστορία της αθηρωμάτωσης, είναι η μελέτη PREDICTION (Prediction of Progression of Coronary Artery Disease and Clinical Outcome Using Vascular Profiling of Shear Stress and Wall Morphology). Η μελέτη έδειξε, *in vivo*, την επίδραση του χαμηλού ESS στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας μέσω της κατασκευής ενός «αγγειακού προφίλ», το οποίο δημιουργήθηκε από το συνδυασμό του υπολογισμού και χαρτογράφησης του ESS με τα μορφομετρικά στοιχεία που προέκυψαν από τη χρήση του ενδοστεφανιαίου υπερήχου (IVUS)(111) **(Εικόνα 7)**. Περαιτέρω μελέτες με τη χρήση εικονικής ιστολογίας (VH-IVUS) έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση του χαμηλού ESS με την παρουσία νεκρωτικού πυρήνα και περιοχών της πλάκας πλούσιων σε ασβέστιο(147).

Δεδομένου ότι όλες οι προαναφερθείσες ενδαγγειακές απεικονιστικές τεχνικές που βασίζονται στη χρήση υπερήχων έχουν περιορισμένη διακριτική ικανότητα, η μελέτη των μορφολογικών μικροδομών της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να μελετηθεί επαρκώς με τη χρήση της OCT. Με την υψηλή διακριτική της ικανότητα, η OCT παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη μελετώμενη αθηρωματική βλάβη όπως για την παρουσία λιπώδους πυρήνα, την παρουσία/πυκνότητα των μακροφάγων, την ύπαρξη στικτών αποτιτανώσεων αλλά και για το πάχος της ινώδους κάψας της αθηρωματικής πλάκας. Ο συνδυασμός των δεδομένων OCT με τον υπολογισμό του ESS κατά μήκος της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για τους

παράγοντες που μπορούν να συντελέσουν στην εξέλιξη μιας αθηρωματικής βλάβης σε ευάλωτη και, τελικά, σε βλάβη που θα προκαλέσει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.



Εικόνα 7: Τρισδιάστατη (3D) ανακατασκευή στεφανιαίων αρτηριών ανθρώπων που βασίστηκε στη συγχώνευση της δισδιάστατης στεφανιογραφίας και του IVUS(143).

Οι κεντρικές εικόνες δείχνουν τη 3D ανακατασκευή του πρόσθιου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (LAD), της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA) και της περισπώμενης αρτηρίας (LCX). Η LCX απεικονίστηκε στην ίδια κατεύθυνση και στις δύο αγγειογραφικές προβολές. Οι εικόνες δεξιά και αριστερά απεικονίζουν τις στεφανιαίες αρτηρίες σε δύο διαφορετικές προβολές δισδιάστατης στεφανιογραφίας.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Σκοπός της μελέτης

Πρωταρχικό σκοπό της παρούσας μελέτης αποτελεί η συσχέτιση λειτουργικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας μέσω της χρήσης νεότερων απεικονιστικών τεχνικών, όπως είναι η οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT). Ο συνδυασμός της μελέτης λειτουργικών χαρακτηριστικών των αθηρωματικών πλακών (ESS) με ανατομικά και απεικονιστικά ευρήματα (φλεγμονή, ινώδης κάψα, λιπώδης πυρήνας) όπως θα προκύψουν από το OCT αναμένεται να συμβάλει στη δυνατότητα πρόωμης ανίχνευσης αθηρωματικών πλακών υψηλού κινδύνου, που είναι υπεύθυνες για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Ο εντοπισμός των πλακών υψηλού κινδύνου σε πρώιμο στάδιο της εξέλιξής τους θα μπορούσε να δικαιολογήσει επιλεκτικές, προφυλακτικές, τοπικές παρεμβάσεις, όπως η τοποθέτηση stent ή η τοπική έγχυση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, σε συνδυασμό πάντα με τη συστηματική, φαρμακολογική προσέγγιση με σκοπό τον περιορισμό της φλεγμονής, τη σταθεροποίηση της πλάκας και επομένως την αποτροπή μελλοντικών οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

2.2 Μεθοδολογία

2.2.1 Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν 35 στεφανιαίες αρτηρίες (LAD, n=23; LCX, n=5; RCA, n=7) από 30 ασθενείς (21 άνδρες, 9 γυναίκες), εκ των οποίων οι 21 παρουσιάστηκαν με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ασταθή στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST). Το σύνολο των ασθενών υποβλήθηκε σε κλινικά ενδεδειγμένο στεφανιογραφικό έλεγχο με σκοπό την ανίχνευση της υπεύθυνης αθηρωματικής βλάβης.

Η μελέτη διεξήχθη στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, στη Β' Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου

Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» και στο New Tokyo Hospital, Chiba, Japan. Σε όλα τα νοσοκομεία διεξαγωγής της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε κοινό πρωτόκολλο απόκτησης δεδομένων. Η ανάλυση των δεδομένων και η ολοκλήρωση της μελέτης έγινε με τη συνεργασία της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών με το Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Μηχανικής και Αθηροσκλήρωσης της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, καθώς και με το Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA και το Applied Imaging Science Laboratory, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης αναφέρονται στον **Πίνακα 1**. Το σύνολο των ασθενών πληροφορήθηκε πλήρως για τη μεθοδολογία και το σκοπό της μελέτης και κάθε ασθενής υπέγραψε έντυπο συγκατάθεσης για την ένταξή του σε αυτήν. Η μελέτη έλαβε έγκριση για τη διεξαγωγή της από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας.

2.2.1.1 Κριτήρια αποκλεισμού

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη ήταν ενήλικες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που οφειλόταν:

α/ σε επαναστένωση μετά από εμφύτευση stent και

β/ σε στένωση ή απόφραξη μοσχεύματος μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

2.2.1.2 Καταγραφή ιστορικού

Πλήρες ατομικό ιστορικό κατεγράφη για όλους τους ασθενείς. Αυτό περιελάμβανε:

- δημογραφικά στοιχεία (ονοματεπώνυμο ασθενούς, ημερομηνία γέννησης, στοιχεία επικοινωνίας, νοσοκομείο, αριθμός φακέλου, υπεύθυνος ιατρός, τύπος στεφανιαίου συνδρόμου κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, υπεύθυνο αγγείο)

- προδιαθεσικοί παράγοντες (υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες, θετικό κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, νεφρική ανεπάρκεια, προηγηθέντα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια)
- καρδιολογικό ιστορικό (παλαιό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ημερομηνία και τύπος επαναιμάτωσης, τύπος προϋπάρχοντος stent, υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας)
- φάρμακα (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, κουμαρινικά αντιπηκτικά, υπολιπιδαιμικά, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, β-αναστολείς)

Ο έλεγχος των ασθενών έγινε σε 2 φάσεις:

1. Την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο (baseline, BSL)
2. Δώδεκα (12) μήνες μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (follow up , FU)

Την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο, ο έλεγχος των ασθενών περιελάμβανε: α/ κλινική εξέταση, αιμοληψία για προσδιορισμό βιοχημικών δεικτών, ηλεκτροκαρδιογραφικό και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και ακολούθως στεφανιογραφικό έλεγχο και μελέτη με οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) ή/και ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS).

Το follow up περιελάμβανε την εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θάνατο μη καρδιακής αιτιολογίας, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, σταθερή στηθάγχη και επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

2.2.1.3 Έλεγχος βιοχημικών δεικτών

Γενική αίματος (αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια), βιοχημικός έλεγχος (γλυκόζη, τρανσαμινάσες, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, CPK, CPK-MB, hs-τροπονίνη), δείκτες φλεγμονής (BNP, CRP)

2.2.1.4 Ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα έγινε κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Η καταγραφή περιέλαβε τις εξής παραμέτρους: καρδιακή συχνότητα, σημεία εμφάνισης ισχαιμίας, παρουσία αρρυθμίας και παρουσία αποκλεισμού σκέλους.

2.2.1.5 Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη διεξήχθη κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο στο εργαστήριο των υπερήχων της Καρδιολογικής Κλινικής του εκάστοτε νοσοκομείου. Αυτός περιελάμβανε υπερηχογράφημα μιας δέσμης (M-mode), δύο διαστάσεων (2-D echo) και ιστικό Doppler (TDI). Για τις ανάγκες της μελέτης εκτιμήθηκε το κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (EF).

2.2.2 Σχεδιασμός μελέτης

2.2.2.1 Στεφανιογραφικός έλεγχος

Ο στεφανιογραφικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τη συνήθη τακτική με προσπέλαση δια μέσου της μηριαίας αρτηρίας σε όλους τους ασθενείς, προκειμένου να εντοπιστεί η υπεύθυνη βλάβη. Μετά το πέρας της μελέτης κάθε ασθενούς, η απόφαση για την εμφύτευση ή όχι stent και για την επιλογή του τύπου του stent ήταν στην κρίση του επεμβατικού καρδιολόγου.

2.2.2.2 Οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT)

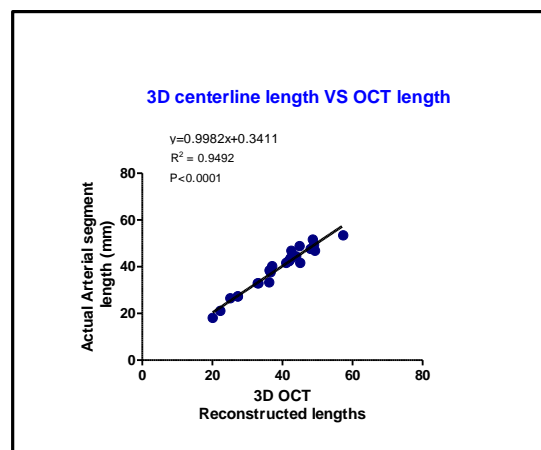
Στους ασθενείς της μελέτης πραγματοποιήθηκε ενδοστεφανιαία OCT. Η OCT (FD-OCT) πραγματοποιήθηκε με το μηχανικό σύστημα ενδοαγγειακής απεικόνισης C7 Dragonfly™ St. Jude Medical, Inc. (St. Paul, MN, USA). Με την OCT μελετήθηκαν και υπολογίσθηκαν το πάχος της ινώδους κάψας, η παρουσία και το μέγεθος του λιπώδους πυρήνα, η παρουσία μακροφάγων στις πλάκες με λιπώδη πυρήνα, καθώς και η ύπαρξη κρυστάλλων χοληστερόλης και ασβεστωμένων οζιδίων, στοιχεία τα οποία αποτελούν βασικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Για τη

διενέργεια OCT, έγινε εισαγωγή ενός οδηγού καθετήρα διαμέτρου 6F στην προς εξέταση στεφανιαία αρτηρία. Αμέσως πριν την εισαγωγή του καθετήρα OCT πραγματοποιήθηκε έγχυση νιτροδών ενδοστεφανιαία για την αποφυγή αρτηριακού σπασμού. Στη συνέχεια, διαμέσου του οδηγού καθετήρα εισήχθη ο καθετήρας OCT διαμέτρου 2.7F, με το άπο άκρο του τουλάχιστον 10mm απώτερα της υπεύθυνης βλάβης. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε αυτόματη απόσυρση της οπτικής ίνας με σταθερή ταχύτητα 20 mm/sec, ενώ η εγκάρσια ανάλυση των ανακτώμενων εικόνων ήταν 15 μ m και ο ρυθμός ανάκτησης εικόνων 100 frames/sec. Για την απόκτηση εικόνων OCT έγινε προσωρινός καθαρισμός του αίματος από τη μελετώμενη αρτηρία με τη συνεχή έγχυση ισοοσμωτικού αντιθετικού μέσου (*Iodixanol 370, Visipaque GE, Health Care, Ireland*) δια μέσου του οδηγού καθετήρα. Οι εικόνες αποθηκεύτηκαν σε ψηφιακή μορφή και αναλύθηκαν offline. Η βαθμονόμηση της διαμέτρου του καθετήρα διορθώθηκε αυτόματα από το μηχάνημα, ενώ όπου κρίθηκε απαραίτητο έγινε μετέπειτα επιπλέον διόρθωση από τον αναλυτή των εικόνων OCT.

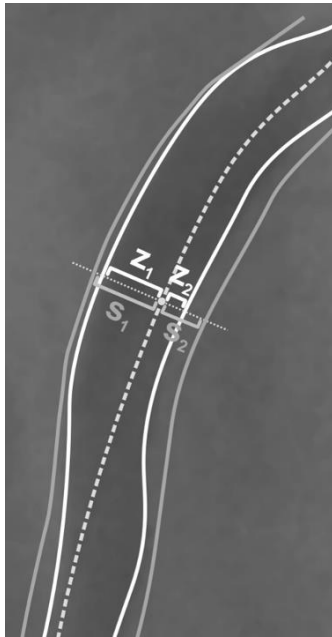
2.2.2.2.1 Τρισδιάστατη ανακατασκευή των στεφανιαίων αρτηριών με τη χρήση γεωμετρικά-ορθής 3D OCT. Προκειμένου να επιτευχθεί η τρισδιάστατη ανακατασκευή της αρτηρίας με τη χρήση της OCT, εφαρμόστηκε η τεχνική 3D OCT, η οποία έχει ήδη περιγραφεί και επικυρωθεί νωρίτερα (Σχήμα A-D)(148). Η τεχνική βασίζεται στη συγχώνευση των εικόνων OCT με δύο αγγειογραφικές προβολές, κάθετες μεταξύ τους. Συνοπτικά, σε κάθε ασθενή, πριν την απόσυρση του καθετήρα OCT πραγματοποιήθηκε διεπίπεδη στεφανιογραφία, κατά την οποία ελήφθησαν οι δύο κάθετες μεταξύ τους αγγειογραφικές προβολές, με $<5^{\circ}$ κεφαλική ή ουραία απόκλιση (*Hicor ACOM TOP, Siemens Medical Solutions AG, Forchheim, Germany; Integris Allura 9 and Allura Clarity FD, Philips Medical Systems BV, Eindhoven, the Netherlands*). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε αυτόματη απόσυρση της οπτικής ίνας για την απόκτηση των εικόνων OCT όπως έχει ήδη περιγραφεί. Για την ομοιογένεια και την ακρίβεια του αποτελέσματος επιλέχθηκε μια τελοδιαστολική εικόνα, με βάση τις καταγραφές του

ΗΚΓ, προκειμένου να ανακατασκευαστεί η πορεία του καθετήρα OCT στο χώρο. Για τη μετατροπή των pixels σε mm, χρησιμοποιήθηκε ο 6F οδηγός καθετήρα.

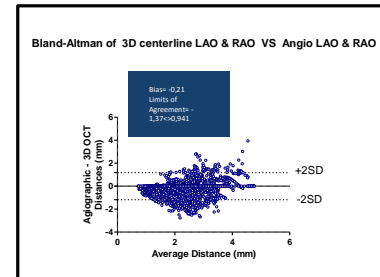
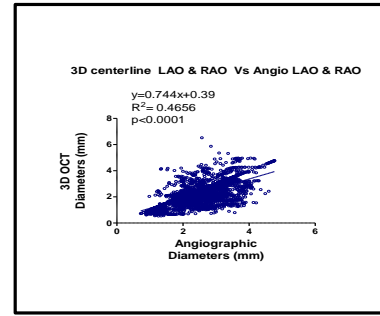
Τόσο τα όρια αυλού-τοιχώματος όσο και ο άξονας συμμετρίας του αγγείου καθορίστηκαν αρχικά με το χέρι σε μια τελοδιαστολική εικόνα από κάθε αγγειογραφική προβολή. Οι εικόνες OCT χωρίστηκαν σε τμήματα με μια ημι-αυτόματη μέθοδο, που προέκυψε από την τροποποίηση ενός εμπορικά διαθέσιμου λογισμικού (*IVUSAngioTool 2.1, Thessaloniki, Greece, <http://mklab.itι.gr/ivus>*)(149). Η ανακατασκευή του τρισδιάστατου κεντρικού άξονα της αρτηρίας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το δισδιάστατο άξονα ως οδηγό και ακολούθως τα τμηματοποιημένα στιγμιότυπα της OCT τοποθετήθηκαν κάθετα μεταξύ τους, κατά μήκος του ανακατασκευασμένου κεντρικού άξονα. Ο γεωμετρικά ορθός προσανατολισμός των περιγραμμάτων στο χώρο υπολογίστηκε με τη χρήση ειδικού προγράμματος, που βασίζεται στις αρχές της διαφορικής γεωμετρίας. Τέλος, με κατάλληλο αλγόριθμο, έγινε γεωμετρικά ορθή ανακατασκευή του αυλού του υπό μελέτη αγγείου. Η ανακατασκευή πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου λογισμικού (*Rhinoceros, version 5.0 evaluation, Robert McNeel & Associates, Seattle, Washington, USA*) (**Σχήμα 5α, 5β**).



Σχήμα 5α: Αξιοπιστία μεθοδολογίας I. Το μήκος των τρισδιάστατων ανακατασκευασμένων αρτηριών εμφάνισε υψηλή συσχέτιση ($y=0,99x+0,34$, $p<0.001$, $n=25$) και συμφωνία με το μήκος της απόσυρσης (pullback) του καθετήρα OCT.



A



B

Σχήμα 5β: Αξιοπιστία μεθοδολογίας II.

A. Ο αυλός του ανακατασκευασμένου αγγείου περιστράφηκε επαναληπτικά, αναζητώντας την καλύτερη δυνατή συσχέτιση με τα αντίστοιχα στεφανιογραφικά περιγράμματα. Σε κάθε στεφανιογραφική προβολή υπολογίστηκαν οι αποστάσεις μεταξύ της διαδρομής του καθετήρα OCT και των περιγραμμάτων του αυλού (Z1 και Z2) και θεωρήθηκαν ως τυχαία μεταβλητή X. Στη συνέχεια το σύνολο των τομών περιστράφηκε διαδοχικά ανά δύο μοίρες μέχρι να συμπληρωθεί ένας πλήρης κύκλος (180 περιστροφές). Σε κάθε γωνία περιστροφής ο ανακατασκευασμένος αυλός προβλήθηκε στις στεφανιογραφικές προβολές και υπολογίστηκαν οι αποστάσεις μεταξύ της διαδρομής του καθετήρα OCT και των προβαλλόμενων περιγραμμάτων του αυλού (S1 και S2). Από τις αποστάσεις αυτές προέκυψαν οι τυχαίες μεταβλητές Y_i ($i=1, \dots, 180$). Συνεπώς σε κάθε τομή υπολογίστηκαν τέσσερις αποστάσεις για κάθε γωνία περιστροφής. Για κάθε ανακατασκευασμένο αυλό, υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών X και Y_i . Η γωνία περιστροφής για την οποία ο συντελεστής πήρε τη μέγιστη τιμή, προσδιόρισε την καλύτερη δυνατή συσχέτιση μεταξύ του αυλού της στεφανιογραφίας και του ανακατασκευασμένου αυλού: αυτή θεωρήθηκε ως η «ορθή» γωνία περιστροφής του συνόλου των τομών δίνοντας τον πραγματικό προσανατολισμό των τομών και κατ' επέκταση του ανακατασκευασμένου αγγείου στο χώρο.

B. Το μήκος των τρισιδιάστατων ανακατασκευασμένων αρτηριών εμφάνισε υψηλή συσχέτιση ($y=1.3x-11$, $p=0.01$, $n=9$) και συμφωνία με το μήκος του καθετήρα OCT. Η ανάλυση κατά Bland-Altman των διαφορών μεταξύ του ανακατασκευασμένου και του πραγματικού αυλού έδειξε ότι υπάρχει αρκετά καλή συμφωνία μεταξύ των ανακατασκευασμένων με 3D OCT αγγείων και των στεφανιογραφικών αναφοράς (μέση διαφορά: -0.21 mm, όρια συμφωνίας: -1.37 έως 0.941 mm) (Z1, Z2 > περιγράμματα πραγματικού αυλού (στεφανιογραφικών προβολών). S1, S2 > περιγράμματα ανακατασκευασμένου αυλού).

2.2.2.2.2. 3D OCT: Συγκριτική μελέτη με 3D IVUS και 3D QCA.

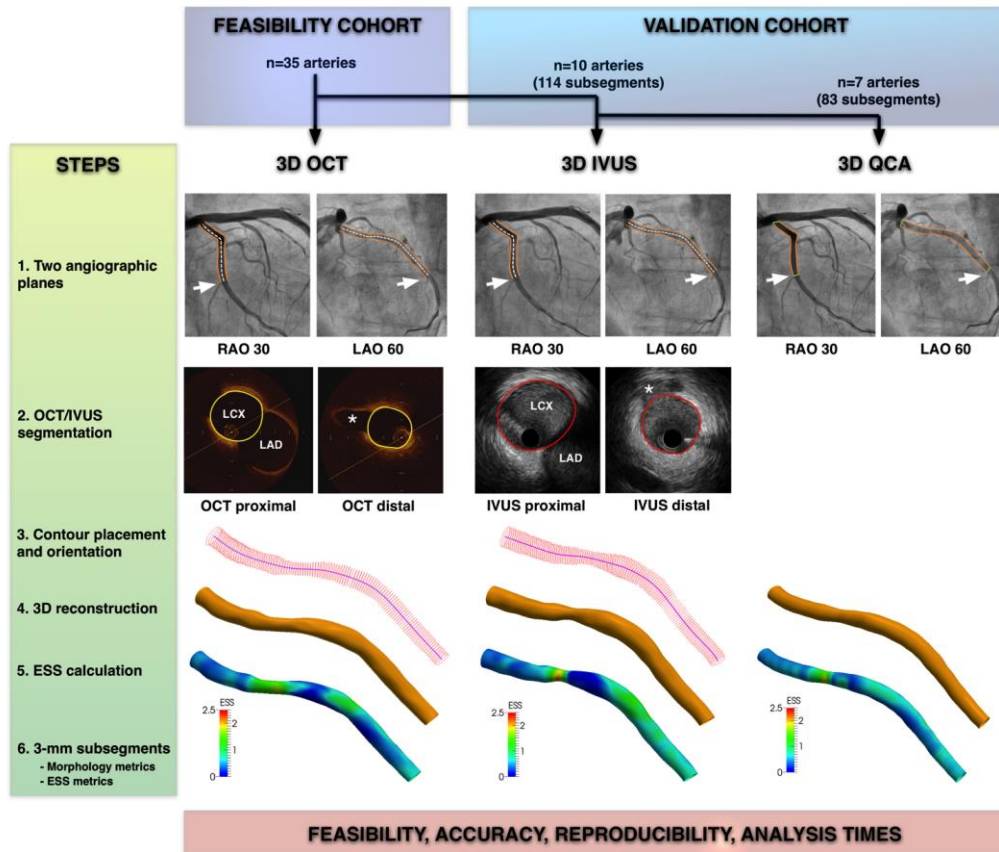
Προκειμένου να μελετηθεί η ακρίβεια της γεωμετρικά ορθής 3D OCT ανακατασκευής της αρτηρίας με υπολογισμό του ESS κατά μήκος της και να επικυρωθεί ως μέθοδος, πραγματοποιήθηκε μελέτη συσχέτισης της μεθόδου με τις επικυρωμένες και ήδη εφαρμοσμένες μεθόδους του 3D IVUS και του 3D QCA (**Σχήμα 6, Εικόνα 8**).

3D IVUS. Οι 10 από το σύνολο των ασθενών υποβλήθηκαν σε ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS), αμέσως μετά την ολοκλήρωση της διενέργειας OCT. Το IVUS πραγματοποιήθηκε με το μηχανικό σύστημα απεικόνισης iLab, Boston Scientific system (*Natick, Massachusetts, USA*), με σταθερή ταχύτητα απόσυρσης (pullback) 0.5 mm/sec και ρυθμό ανάκτησης εικόνων 30 frames/sec. Ο καθετήρας IVUS (*Atlantis SR Pro and OptiCross, Boston Scientific, Natick, MA, USA*) εισήχθη δια μέσου του οδηγού καθετήρα διαμέτρου 6F στη μελετώμενη αρτηρία αμέσως μετά την ολοκλήρωση της OCT και προωθήθηκε τόσο, ώστε το άπω άκρο του να βρίσκεται τουλάχιστον 10mm από την υπεύθυνη βλάβη.

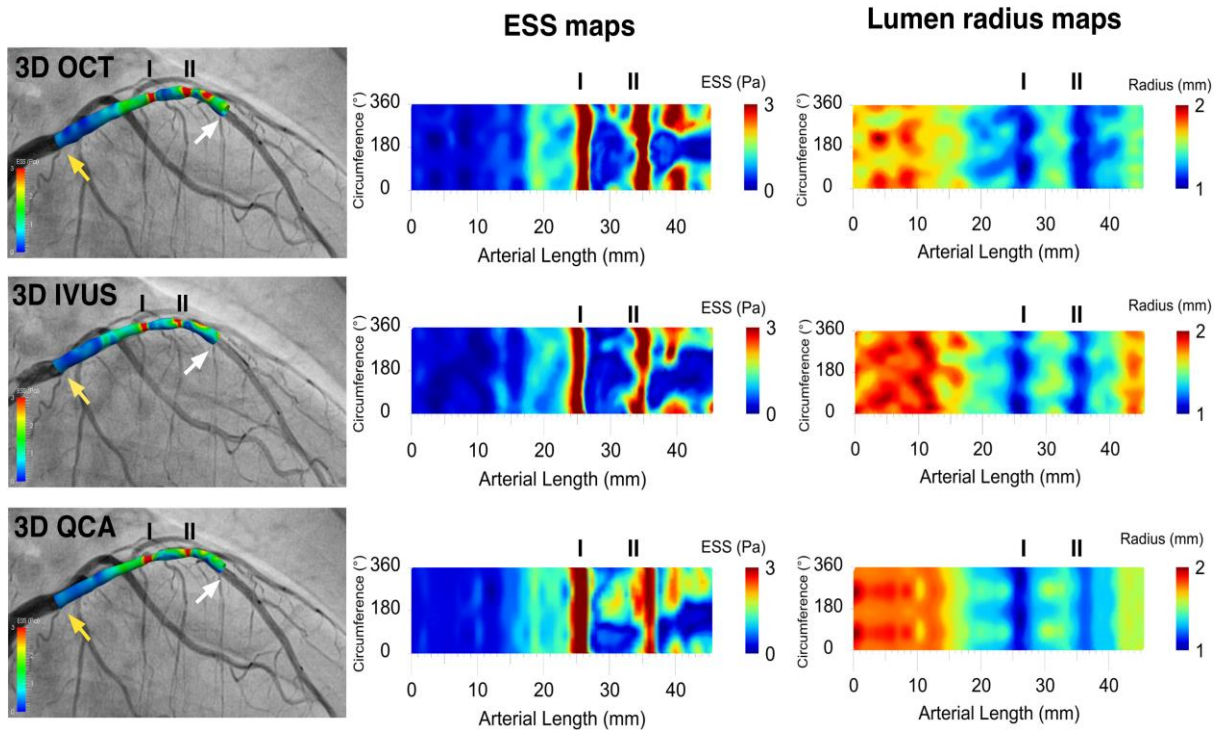
Μετά την τοποθέτηση του καθετήρα IVUS άπω της βλάβης, έγινε λήψη δύο κάθετων μεταξύ τους στεφανιογραφικών προβολών, χρησιμοποιώντας ακριβώς τις ίδιες γωνιώσεις με την 3D OCT. Από κάθε μια στεφανιογραφική προβολή επιλέχθηκε μια τελοδιαστολική εικόνα και ακολούθως σκιαγραφήθηκαν τα όρια του αυλού και προσδιορίστηκε ο κεντρικός άξονας του αυλού (lumen centerline) και στις δύο προβολές. Η βαθμονόμηση (calibration) των εικόνων έγινε με τον 6F οδηγό καθετήρα ως σημείο αναφοράς. Οι τελοδιαστολικές εικόνες χρησιμοποιήθηκαν για την ταυτοποίηση των ορίων του αυλού. Ακολούθησε τρισδιάστατη ανακατασκευή του κεντρικού άξονα της αρτηρίας χρησιμοποιώντας το δισδιάστατο άξονα ως οδηγό και στη συνέχεια τα τμηματοποιημένα περιγράμματα του IVUS τοποθετήθηκαν κάθετα μεταξύ τους, κατά μήκος του ανακατασκευασμένου κεντρικού άξονα (*Rhinoceros, version 5.0 evaluation, Robert McNeel & Associates, Seattle, Washington, USA*). Ακολούθησε σχετική και απόλυτη περιστροφική κίνηση των περιγραμμάτων του IVUS και τελικά ανακατασκευάστηκε η γεωμετρικά ορθή 3D επιφάνεια του αυλού της αρτηρίας με βάση το IVUS και τη διεπίπεδη στεφανιογραφία.

3D QCA. Η τρισδιάστατη αγγειογραφική ανακατασκευή των αρτηριών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του εμπορικά διαθέσιμου λογισμικού 3D QCA software package (*QAngio XA 3D RE, Medis Specials bv, Leiden, the Netherlands; Σχήμα 6*)(150). Για την τρισδιάστατη ανακατασκευή του αγγείου χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες στεφανιογραφικές προβολές που χρησιμοποιήθηκαν στην 3D OCT και στο 3D IVUS. Ένα ως τρία ανατομικά σημεία ορίστηκαν ως σημεία αναφοράς (πχ διχασμοί αρτηριών) στις δύο στεφανιογραφικές προβολές για την αυτόματη διόρθωση των στρεβλώσεων του συστήματος αγγειογραφίας. Ακολούθησε αυτοματοποιημένος δισδιάστατος προσδιορισμός του περιγράμματος του αυλού και στη συνέχεια η τρισδιάστατη ανακατασκευή του αυλού πραγματοποιήθηκε με την αντιστοίχιση των δύο στεφανιογραφικών προβολών.

Σε 7 από το σύνολο των ασθενών έγινε μελέτη της αρτηρίας και με τις 3 μεθόδους, 3D OCT, 3D IVUS και 3D QCA, έτσι ώστε να αποδειχθεί η εγκυρότητα της μεθόδου της τρισδιάστατης ανακατασκευής του αγγείου με το συνδυασμό της OCT και της διεπίπεδης στεφανιογραφίας. Η σύγκριση έγινε με δύο πιστοποιημένες και έγκυρες μεθόδους, δεδομένου ότι η τρισδιάστατη ανακατασκευή των αρτηριών με το συνδυασμό IVUS και διεπίπεδης στεφανιογραφίας έχει ήδη χρησιμοποιηθεί με επιτυχία(151). Για να είναι συγκρίσιμες οι μέθοδοι μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκαν με προσοχή συγκεκριμένα, σταθερά σημεία στη στεφανιογραφία, καθώς και στα pullbacks της OCT και του IVUS(152). Για τους περισσότερους ασθενείς, το εγγύς σημείο αναφοράς ήταν η έκφυση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και ο διχασμός του στελέχους, το μέσο σημείο αναφοράς ήταν πλάγιοι κλάδοι και το άπω είτε πλάγιοι κλάδοι είτε ακτινοσκιερά σταθερά σημεία κατά μήκος των καθετήρων OCT και IVUS (**Σχήμα 6**).



Σχήμα 6: Σχηματική παρουσίαση του σχεδιασμού της μελέτης και αλγόριθμοι ανακατασκευής 3D OCT, 3D IVUS, 3D QCA. Η ανακατασκευασμένη αρτηρία είναι το εγγύς τμήμα της LCX από το διχασμό του στελέχους ως την έκφυση του κλάδου του κ/κ κόμβου (λευκά βέλη).



Εικόνα 8: Συμφωνία μεταξύ 3D OCT, 3D IVUS and 3D QCA. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα 3D ανακατασκευασμένου LAD, όπου καταδεικνύεται η συμφωνία μεταξύ 3D OCT, 3D IVUS και 3D QCA ως προς το μέγεθος του αυλού (radius maps), το σχήμα του αυλού και την κατανομή της ενδοθηλιακής διατμητικής τάσης (ESS maps). Ο LAD ανακατασκευάστηκε από το διχασμό του στελέχους (κίτρινα βέλη) ως την έκφυση του τρίτου διαφραγματικού κλάδου (λευκά βέλη). Το ESS και οι χάρτες αποτελούν 2D αναπαραστάσεις των 3D ανακατασκευασμένων αγγείων με το μήκος της αρτηρίας να αντιπροσωπεύεται από το x άξονα και την περίμετρο της αρτηρίας από τον y άξονα. Αξίζει να σημειωθεί η συμφωνία στον εντοπισμό δύο στενώσεων (οι οποίες αντιπροσωπεύονται από τις περιοχές I και II) στη μεσότητα του LAD.

2.2.2.3 Περιοχές ανάλυσης

Κάθε μια 3D ανακατασκευασμένη αρτηρία, χωρίστηκε σε διαδοχικά τμήματα μήκους 3-mm, με φορά από το εγγύς προς το άπω άκρο. Ως εγγύς άκρο του πρόσθιου κατιόντα κλάδου (LAD) και της περισπώμενης αρτηρίας (LCX) ορίστηκε το σημείο διχασμού του στελέχους, ενώ για τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (RCA) το τέλος του OCT pullback. Ως

άπω άκρο ορίστηκε σε όλες τις περιπτώσεις το αρχικό σημείο του OCT pullback (το οποία ξεκινά 5mm εγγύτερα από το ακτινοσκιερό εγγύς σημείο του καθετήρα OCT). Σε κάθε τμήμα ανάλυσης, επιλέχθηκε μια μοναδική εικόνα OCT (κάθετη διατομή) η οποία αντιστοιχούσε στο μέσο του εκάστοτε τμήματος. Τα χαρακτηριστικά της πλάκας προσδιορίστηκαν σε κάθε τέτοια αντιπροσωπευτική εικόνα OCT. Η μέση τιμή ESS υπολογίστηκε σε ολόκληρο το τμήμα των 3-mm.

2.2.2.4 Υπολογισμός ενδοθηλιακής διατμητικής τάσης (ESS) – κατηγορίες ESS

Το τοπικό ESS εκτιμήθηκε στις ανακατασκευασμένες στεφανιαίες αρτηρίες με ειδικό πρόγραμμα δυναμικής των ρευστών (*Fluent, Fluent Inc, Lebanon, NH, USA*). Σε κάθε ανακατασκευασμένη στεφανιαία αρτηρία δημιουργήθηκε ένα υπολογιστικό πλέγμα το οποίο εισήχθη στο πρόγραμμα υπολογιστικής ρευστοδυναμικής για την επίλυση της εξίσωσης Navier-Stokes και τον υπολογισμό του ESS κατά μήκος του αυλού.

Η ροή θεωρήθηκε τρισδιάστατη, σταθερή, ομαλή και ισοθερμική, χωρίς την επίδραση εξωγενών δυνάμεων, ενώ το αρτηριακό τοίχωμα θεωρήθηκε αδιαπέραστο και ανελαστικό. Η στεφανιαία αιματική ροή και η ταχύτητα εισόδου υπολογίστηκαν για κάθε περιστατικό. Η στεφανιαία αιματική ροή υπολογίστηκε από τον αριθμό των αγγειογραφικών εικόνων που απαιτήθηκαν μέχρι το σκιαγραφικό μέσο να γεμίσει τον όγκο του τρισδιάστατου ανακατασκευασμένου αυλού. Η ταχύτητα εισόδου υπολογίστηκε από το λόγο της αιματικής ροής προς το εμβαδό της επιφάνειας εισόδου. Το αίμα θεωρήθηκε μη-Νευτώνειο ρευστό και η πυκνότητα του αίματος θεωρήθηκε σταθερή. Όλες οι CFD αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε ειδική μονάδα υπολογιστή που λειτουργεί σε περιβάλλον Microsoft Windows 7, με επεξεργαστή i7 dual core 2 GHz και 8GB RAM.

Με τη χρήση εσωτερικού Matlab αλγόριθμου (*Matlab R2013a, Mathworks, Natick, MA, USA*), τα πρωτογενή δεδομένα (raw data) παρουσιάστηκαν σε δισδιάστατους χάρτες με το μήκος της αρτηρίας (mm) στον άξονα x και την περίμετρο (degrees) στον άξονα y, μετά από μετατροπή των Καρτεσιανών συντεταγμένων σε καμπυλόγραμμες. Για να ληφθεί υπόψη η ετερογένεια του ESS κατά μήκος διαφορετικών αρτηριών, η κάθε μια αρτηρία

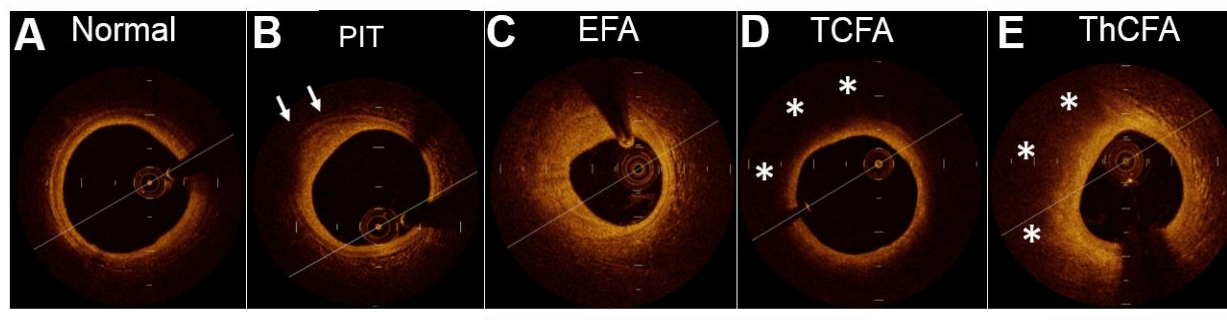
χωρίστηκε σε υποτμήματα μήκους 3 mm και σε κάθε υποτμήμα υπολογίστηκε το συνολικό μέσο ESS ολόκληρου του υποτμήματος, καθώς και η ελάχιστη και μέγιστη τιμή του μέσου ESS σε τόξα των 30° σε όλη την περιφέρεια του αυλού. Με βάση την κατανομή συχνότητας των τιμών του ESS σε κάθε αρτηρία, τα υποτμήματα (subsegments) των μελετώμενων αρτηριών ταξινομήθηκαν σε 3 κατηγορίες: Χαμηλού, μέτριου και υψηλού ESS. (α) Χαμηλό τμήμα ESS όταν το μέσο $ESS \leq 250$ εκατοστημόριο της κατανομής συχνοτήτων, (β) μετρίου ESS όταν το μέσο ESS βρίσκεται ανάμεσα στο 250 και 750 εκατοστημόριο της κατανομής συχνοτήτων, και (γ) τμήμα με υψηλό ESS όταν το μέσο $ESS \geq 750$ εκατοστημόριο της κατανομής συχνοτήτων.

2.2.2.5 Μορφολογικά χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών – Κατηγοριοποίηση αθηρωματικών πλακών

Δύο ανεξάρτητοι μεταξύ τους καρδιολόγοι με εξειδίκευση στην ανάλυση εικόνων OCT, με τυφλή μέθοδο, ανέλυσαν τις OCT εικόνες. Στις περιπτώσεις στις οποίες υπήρξε διαφωνία, συγκαλείτο συμβούλιο για τη λήψη της τελικής απόφασης. Όπως έχει ήδη περιγραφεί, κάθε αναλυτής μέτρησε το πάχος της ινώδους κάψας (FC) στο πιο λεπτό σημείο, καθώς και τη γωνία που καταλάμβανε ο λιπώδης πυρήνας (LP) χρησιμοποιώντας το κέντρο του αυλού ως σημείο αναφοράς(8,127).

Οι εικόνες OCT διακρίθηκαν σε 3 κατηγορίες, σύμφωνα με προηγηθείσα, διεθνώς αποδεκτή κατηγοριοποίηση(8,124) σε 1/ φυσιολογικές (normal), 2/ πάχυνση έσω χιτώνα (intimal thickening, PIT) και 3/ινωδοαθηρώματα (fibroatheromas, FA) (**Εικόνα 9**). Ως **φυσιολογικές** χαρακτηρίστηκαν οι αθηρωματικές πλάκες με φυσιολογική αρχιτεκτονική (ορατοί και οι 3 χιτώνες της αρτηρίας). Ως **πλάκες με εστιακή πάχυνση έσω χιτώνα** (PIT) χαρακτηρίστηκαν εκείνες με εστιακή πάχυνση έσω χιτώνα, απουσία λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα και ινώδους κάψας και με σαφώς αφοριζόμενη έξω ελαστική μεμβράνη (EEL). Τα ινωδοαθηρώματα χαρακτηρίστηκαν από την παρουσία ινώδους κάψας και λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα(8,124) και χωρίστηκαν περαιτέρω σε 3 υποκατηγορίες, **α) πρώιμα ινωδοαθηρώματα** (early fibroatheromas,EFA), **β) ινωδοαθηρώματα με λεπτή κάψα** (thin cap fibroatheromas, TCFA) και **γ)**

ινωδοαθηρώματα με παχιά κάψα (thick cap fibroatheromas, ThCFA). Τα EFA αντιστοιχούν στην κατηγορία πλακών που χαρακτηρίζονται από τους Otsuka, Virmani et al(124) ως πλάκες με ινώδη κάψα και λιπώδη/νεκρωτικό πυρήνα με διήθηση από μακροφάγα, εστιακή απώλεια πρωτεογλυκανών, κολλαγόνου, ή και των δύο. Η πρόιμη αυτή μορφή ινωδοαθηρώματος (early stage fibroatheroma) χαρακτηρίζεται όπως και τα όψιμα ινωδοαθηρώματα από παρουσία επιφανειακού αυξημένου σήματος στην OCT με συνοδό σημαντική εξασθένιση του σήματος στα βαθύτερα στρώματα, ενδεικτικού παρουσίας ενεργοποιημένων μακροφάγων, εστιακών αποτιτανώσεων ή και των δύο(124). Τα TCFA ορίστηκαν ως πλάκες με πάχος ινώδους κάψας ≤ 65 μm και υποκείμενο νεκρωτικό πυρήνα που καταλαμβάνει γωνία $\geq 90^\circ$, ενώ ως ThCFA οι πλάκες με πάχος κάψας > 65 μm και παρουσία νεκρωτικού πυρήνα $\geq 90^\circ$. Οι μικτές (mixed) πλάκες συμπεριελήφθησαν στην ομάδα των ινωδοαθηρωμάτων και το πάχος της ινώδους κάψας και το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα μετρήθηκαν στη μη-ασβεστωμένη περιοχή. Οι ινωδοασβεστωμένες (fibrocalcific), οι αμιγώς ασβεστωμένες πλάκες και οι πλάκες με παρουσία stent struts εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.



Ινωδοαθηρώματα

Εικόνα 9: Κατηγοριοποίηση αθηρωματικών πλακών στις εικόνες OCT (βάσει των consensus documents(124,153,154). (PIT: pathological intimal thickening (τα λευκά βέλη δείχνουν τη σαφώς αποριζόμενη έξω ελαστική μεμβράνη), EFA: early fibroatheroma, TCFA: Thin cap fibroatheroma (οι αστερίσκοι υποδεικνύουν το λιπώδη πυρήνα), ThCFA: Thick cap fibroatheroma (οι αστερίσκοι υποδεικνύουν το λιπώδη/νεκρωτικό πυρήνα).

2.2.2.6 Στένωση του αυλού και τρισδιάστατη ανακατασκευή του αγγείου

Δεδομένης της περιορισμένης ικανότητας της OCT να ανιχνεύσει τα όρια της έσω ελαστικής μεμβράνης σε μεγάλο αριθμό αθηρωματικών πλακών, προκειμένου να υπολογιστεί ο βαθμός της στένωσης του αυλού κατά μήκος της μελετώμενης αρτηρίας ως απάντηση στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία που έχει ήδη εφαρμοστεί σε μελέτες με IVUS για τον υπολογισμό της συνολικής αναδιαμόρφωσης κάθε αρτηρίας(10,109). Συνοπτικά, υπολογίστηκε η μέση επιφάνεια του αυλού σε κάθε υποτμήμα ενδιαφέροντος και ακολούθησε η ανάλυσή της συναρτήσει του μήκους του αγγείου, χρησιμοποιώντας ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Η γραμμή παλινδρόμησης που προέκυψε, αντιστοιχεί στη συνολική μείωση της διαμέτρου (tapering) του αγγείου από το εγγύς στο άπω τμήμα του. Ο βαθμός στένωσης του αγγειακού αυλού (% επί της επιφάνειας) υπολογίστηκε ως συνάρτηση της διαφοράς μεταξύ της μέσης επιφάνειας του αυλού που υπολογίστηκε σε κάθε υποτμήμα ενδιαφέροντος και της απόστασης από τη γραμμή παλινδρόμησης (η οποία αντιπροσωπεύει την αναμενόμενη μέση επιφάνεια). Χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος μαθηματικός τύπος: (πραγματική μέση επιφάνεια αυλού-αναμενόμενη μέση επιφάνεια αυλού)/αναμενόμενη επιφάνεια * 100%. Βάσει του βαθμού στένωσης, ταυτοποιήθηκαν 3 διαφορετικά μοτίβα επιφάνειας αυλού: α. Στενωτικό, εάν ο βαθμός στένωσης ήταν <-20%, β. Αντισταθμιστικό εάν ο βαθμός στένωσης ήταν μεταξύ -20% και +20% και γ. Εκτατικό μοτίβο επιφάνειας αυλού εάν ο βαθμός στένωσης ήταν > +20%.

2.2.2.7 Ανάλυση δεδομένων / *Inter-observer and intra-observer agreement*

Οι περιοχές των αγγείων με χαμηλό ESS συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες εικόνες OCT και μελετήθηκε η ύπαρξη ανατομικών χαρακτηριστικών ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Σε κάθε ανακατασκευασμένο αγγείο υπολογίστηκε η ενδοθηλιακή τοιχωματική τάση (ESS) ανά 3 mm. Για την ανάλυση των αθηρωματικών πλακών, οι στεφανιαίες αρτηρίες που μελετήθηκαν χωρίστηκαν σε τμήματα μήκους 3mm. Ως επιφάνεια αυλού κάθε τμήματος 3 mm υπολογίστηκε ο μέσος όρος της επιφάνειας αυλού των 6 υποτμημάτων μήκους 0.5mm το καθένα, στα οποία χωρίστηκε το κάθε τμήμα μήκους 3

mm. Από κάθε τμήμα 3mm επιλέχθηκε μια αντιπροσωπευτική εικόνα OCT στην οποία και εκτιμήθηκε το πάχος της ινώδους κάψας, η παρουσία λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα και η ύπαρξη μακροφάγων, κρυστάλλων χοληστερόλης ή ασβεστωμένων οζιδίων. Η ανάλυσή τους έγινε τόσο ποσοτικά (πάχος της ινώδους κάψας, μέγεθος λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα) όσο και ποιοτικά.

Η ανάλυση των εικόνων OCT έγινε με τυφλή μέθοδο από δύο εξειδικευμένους ερευνητές. Η μελέτη του βαθμού συμφωνίας μεταξύ 2 ανεξάρτητων ερευνητών πραγματοποιήθηκε για τη μέτρηση του πάχους της ινώδους κάψας (FC thickness), το μέγεθος του λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα (LP size) και την κατηγοριοποίηση των πλακών σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα 50 τυχαία επιλεγμένων εικόνων OCT. Με τον ίδιο τρόπο εκτιμήθηκε η συμφωνία των αποτελεσμάτων στο ίδιο αντιπροσωπευτικό δείγμα εικόνων μετά από 2η εκτίμηση από τον ίδιο ερευνητή, μετά πάροδο 30 ημερών.

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική απόκλιση στο τελικό συμπέρασμα μιας εξέτασης μεταξύ ενός και του ιδίου (intraobserver variability) ή διαφορετικών ερευνητών (interobserver variability) (Πίνακας 2).

Inter-observer						
Μορφολογική ανάλυση		Πάχος FC (mm)	Μέγεθος LP (°)	Ανάλυση τύπου πλάκας		Τύπος πλάκας
	r	0.84	0.95		k	0.96
	y=ax+β	y=0.92x+0.01	y=1.05x-9.80			
	Bias	-0.02	4.49			
	Limits of agreement	-0.09, 0.06	-47.36, 56.31			
Intra-observer						
Μορφολογική ανάλυση		Πάχος FC (mm)	Μέγεθος LP (°)	Ανάλυση τύπου πλάκας		Τύπος πλάκας
	r	0.96	0.99		k	0.96
	y=ax+β	y=0.97x+0.02	y=1.01x-7.26			
	Bias	-0.01	-0.46			
	Limits of agreement	-0.05, 0.03	-27.36, 26.45			

Πίνακας 2: Inter- και intra-observer agreement των μετρήσεων των μορφολογικών χαρακτηριστικών OCT (n=50 OCT στιγμιότυπα/frames)

Ακολούθησε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με τη μεθοδολογία που περιγράφεται παρακάτω.

2.2.3 Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 21.0 (*IBM Corp., New York, NY, USA*) καθώς και με το GraphPad Prism 6.0 (*GraphPad Inc., San Diego, CA, USA*). Οι κατηγορικές μεταβλητές συνοψίστηκαν ως απόλυτες μετρήσεις και ποσοστά, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές ως μέσος όρος \pm τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Η ομαδοποίηση των τμημάτων 3 mm μεταξύ των ασθενών εισάγει ένα συστηματικό σφάλμα που προσεγγίστηκε με τις ακόλουθες μεθόδους: προς διερεύνηση της συσχέτισης των συνεχών μεταβλητών με τις κατηγορηματικές χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα μικτών επιδράσεων ANOVA με τον ασθενή και την αρτηρία ως τυχαίες επιδράσεις.

Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης προς διερεύνηση της συσχέτισης του ESS με μορφολογικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου πλάκας, όπως προκύπτουν από τις εικόνες OCT. Η στατιστική σημαντικότητα για πολλαπλές συγκρίσεις προσαρμόστηκε με τη μέθοδο Scheffé, ενώ προς διερεύνηση της συσχέτισης δυαδικών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση με έναν ισχυρό εκτιμητή διασποράς (*Huber-White Sandwich*). Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή $p \leq 0.05$.

2.2.4 Παρακολούθηση ασθενών (Follow-up)

Το follow up συμπεριέλαβε την εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αιφνίδιος θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση ST, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), θάνατο μη καρδιακής αιτιολογίας, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, σταθερή στηθάγχη και επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίστηκε ως η άνοδος και/ή η πτώση των μυοκαρδιακών ενζύμων (κυρίως της

τροπονίνης) με τουλάχιστον μία τιμή πάνω από την 99ή εκατοστιαία θέση του ULN σε συνδυασμό με τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες ενδείξεις ισχαιμίας: 1) συμπτώματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου, 2) ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές ενδεικτικές νεοεμφανιζόμενης ισχαιμίας του μυοκαρδίου, δηλαδή αλλαγές στο ST τμήμα ή στο κύμα T ή νεοεμφανιζόμενος αποκλεισμός αριστερού σκέλους (left bundle branch block, LBBB), 3) ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q στην καταγραφή του Ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

2.3 Αποτελέσματα

2.3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών της μελέτης (n=30, πίνακας 3α):

α/ 10 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, 6 με STEMI και 5 με NSTEMI και 9 με σταθερή στηθάγχη.

β/ 21 άνδρες, 9 γυναίκες

Από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της υποομάδας των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (n=21, πίνακας 3β):

α/ 10 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, 6 με STEMI και 5 με NSTEMI.

β/ 15 άνδρες, 6 γυναίκες

Από τα αγγειογραφικά χαρακτηριστικά της υποομάδας των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, 12 ασθενείς είχαν υπεύθυνη βλάβη στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, 1 στο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, 6 στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και 2 στην περισπώμενη αρτηρία.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά	n=30
Άνδρες	21 (70%)
Ηλικία (έτη)	63.3±9.3
Παράγοντες κινδύνου	
Κάπνισμα	13 (43%)
Αρτηριακή υπέρταση	25 (83%)
Υπερλιπιδαιμία	23 (77%)
Σακχαρώδης διαβήτης	11 (37%)
Οικογενειακό ιστορικό	17 (57%)
Ατομικό αναμνηστικό	
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου	7 (23%)
Προηγούμενα αγγειοπλαστική	9 (30%)
Παλαιό ΑΕΕ	0
Σύνδρομο	
Σταθερή στηθάγχη	9 (30%)
Ασταθής στηθάγχη	10 (33%)
NSTEMI	5 (17%)
STEMI	6 (20%)
Φαρμακευτική αγωγή	
Ασπιρίνη	29 (97%)
Στατίνες	29 (97%)
B-blockers	22 (73%)
ΑΤΙΙ	14 (47%)
Αναστολείς ΜΕΑ	11 (37%)
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	8 (27%)
Λιπίδια	
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	193±41
LDL-C, mg/dl	118±36
HDL-C, mg/dl	41±12
Τριγλυκερίδια, mg/dl	142±59

Πίνακας 3α: Δημογραφικά χαρακτηριστικά συνόλου μελετώμενων ασθενών

Δημογραφικά χαρακτηριστικά		n=21
Άνδρες		15 (71.4%)
Ηλικία (έτη)		63.52±10.34
Παράγοντες κινδύνου		
Κάπνισμα		11 (52.3%)
Αρτηριακή υπέρταση		17 (80.9%)
Υπερλιπιδαιμία		14 (66.6%)
Σακχαρώδης διαβήτης		6 (28.6%)
Οικογενειακό ιστορικό		12 (57.1%)
Ατομικό αναμνηστικό		
Παλιό έμφραγμα μυοκαρδίου		8 (38%)
Προηγούμενα αγγειοπλαστική		9 (42.8%)
AEE		0
Σύνδρομο		
Ασταθής στηθάγχη		10 (47.6%)
NSTEMI		5 (23.8%)
STEMI		6 (28.6%)
Φαρμακευτική αγωγή		
Ασπιρίνη		18 (85.7%)
Στατίνες		20 (95.2%)
B-blockers		15 (71.4%)
ATII		8 (38.1%)
Αναστολείς MEA		9 (42.8%)
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου		3 (14%)
Λιπίδια		
Ολική χοληστερόλη, mg/dl		185.2±38.3
LDL-C, mg/dl		114.6±37.8
HDL-C, mg/dl		41.2±10.9
Τριγλυκερίδια, mg/dl		148±50.5

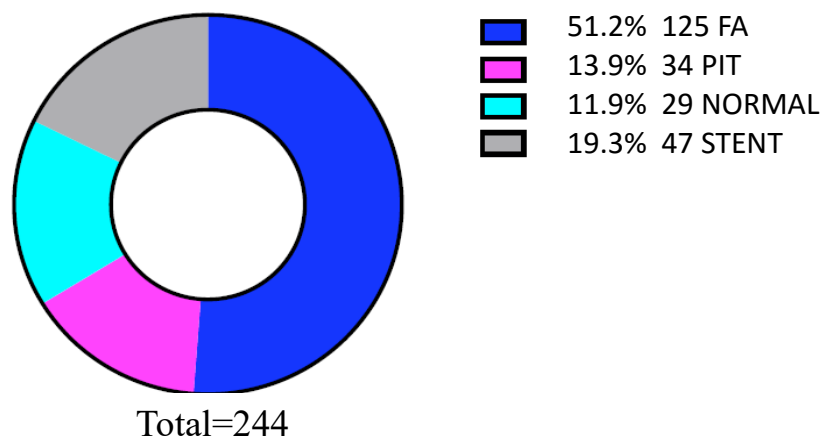
Πίνακας 3β: Δημογραφικά χαρακτηριστικά υποομάδας ασθενών με ΟΣΣ (ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο)

2.3.2 Ανάλυση των μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών της πλάκας

2.3.2.1 Ανάλυση μορφολογικών χαρακτηριστικών

Όσον αφορά στα χαρακτηριστικά των εικόνων OCT (μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας), έγινε ανάλυση σε 21 υπεύθυνες αθηρωματικές πλάκες ασθενών με ΟΣΣ. Οι πλάκες διακρίθηκαν σε 3 βασικούς τύπους αθηρωματικής πλάκας: **1/ Φυσιολογική**, **2/ PIT** (εστιακή πάχυνση έσω χιτώνα, χωρίς παρουσία ινώδους κάψας και λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα), **3/ ινωδοαθήρωμα (FA/fibroatheroma)**, με παρουσία ινώδους κάψας και λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα, **3α/ πρώιμο ινωδοαθήρωμα (early FA - ινωδοαθήρωμα με ινώδη κάψα και λιπώδη πυρήνα <90⁰)**, **3β/ ThCFA** (Thick cap fibroatheroma), ινωδοαθήρωμα με ινώδη κάψα >65μm και λιπώδη/νεκρωτικό πυρήνα ≥90⁰, **3γ/ TCFA** (Thin cap fibroatheroma), ινωδοαθήρωμα με πάχος ινώδους κάψας ≤65 μm και λιπώδη/νεκρωτικό πυρήνα ≥90⁰.

Από τις 21 συνολικά στεφανιαίες αρτηρίες, αναλύθηκαν 244 στιγμιότυπα, εκ των οποίων: 125 FA (51.2%), 34 PIT (13.9%), 29 φυσιολογικά αγγεία (11.9%), 6 CA (ασβεστομένες πλάκες, 2.5%) και 47 περιείχαν stent struts (19.3%) (**Σχήμα 7**). Από το σύνολο των 125 FA, παρατηρήθηκαν 21 Early FA (8.6%), 46 TCFA (18.9%) και 58 ThCFA (23.8%) (**Πίνακας 4**). Από το σύνολο των 125 FA, μόνο τα 18 (14.4%) είχαν ανιχνεύσιμη έσω ελαστική μεμβράνη, έτσι ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης. Το μέσο μήκος των ανακατασκευασμένων αρτηριών ήταν 37.8±1.7 mm, με εύρος 17.5 ως 53.4 mm.



Σχήμα 7: Κατανομή συχνοτήτων των βασικών κατηγοριών αθηρωματικής πλάκας που μελετήθηκαν

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	29	11.9	11.9	11.9
2	34	13.9	13.9	25.8
3	21	8.6	8.6	34.4
4	46	18.9	18.9	53.3
5	58	23.8	23.8	77.0
6	9	3.7	3.7	80.7
7	47	19.3	19.3	100.0
Total	244	100.0	100.0	

Πίνακας 4: Κατανομή των τύπων αθηρωματικής πλάκας (1= normal, 2=PIT, 3=Early FA, 4=TCFA, 5=ThCFA, 6=Calcific, 7=Stent)

Κατά την ανάλυση των εικόνων OCT ως προς τα μορφολογικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου [μέγεθος λιπιδικού/νεκρωτικού πυρήνα (η εκτίμηση του μεγέθους του νεκρωτικού πυρήνα έγινε με τη μέτρηση της γωνίας που αυτός καταλαμβάνει στην

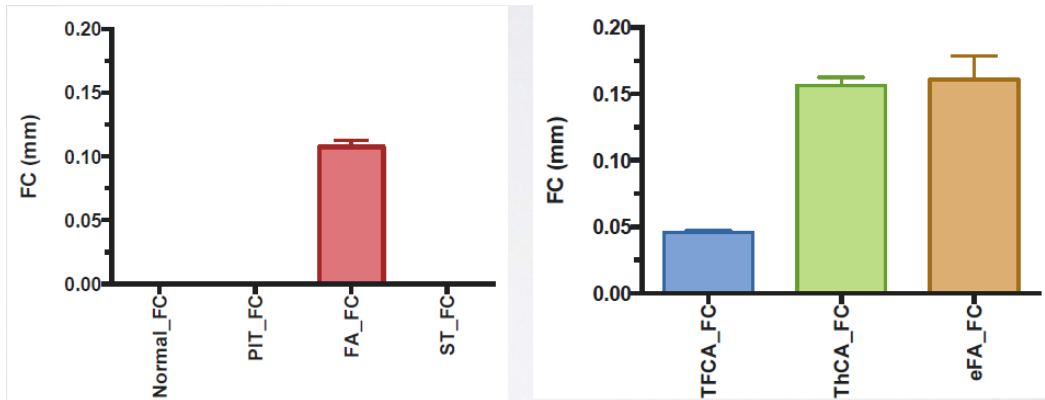
κάθετη διστομή), πάχος ινώδους κάψας και παρουσία μακροφάγων], μεταξύ των διαφόρων τύπων ινωδοαθηρώματος (EFA, TCFA και ThCFA), βρέθηκε ότι οι πλάκες που χαρακτηρίστηκαν ως TCFA είχαν μικρότερο πάχος ινώδους κάψας (FC) και μεγαλύτερη γωνία λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα (LP) τόσο σε σχέση με τα EFA όσο και με τα ThCFA. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τα EFA είχαν το μεγαλύτερο πάχος ινώδους κάψας σε σχέση με κάθε άλλη κατηγορία ινωδοαθηρώματος, γεγονός που συνάδει με το πρώιμο του σταδίου του συγκεκριμένου τύπου πλάκας κατά τη διαδικασία εξέλιξης της αθηρωμάτωσης (Πίνακας 5, Σχήμα 8).

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
FC_Final	3	21	.1920	.08368	.01826	.1539	.2301	.01	.34
	4	46	.0415	.01932	.00285	.0358	.0473	.01	.06
	5	58	.1547	.05756	.00756	.1395	.1698	.08	.32
	6	8	.1225	.09099	.03217	.0464	.1986	.02	.25
	Total	133	.1195	.08097	.00702	.1056	.1334	.01	.34
LA_Final	3	21	195.10	68.348	14.915	163.98	226.21	115	360
	4	46	261.30	80.736	11.904	237.33	285.28	90	360
	5	58	187.84	77.415	10.165	167.49	208.20	40	360
	6	8	119.38	35.701	12.622	89.53	149.22	80	190
	Total	133	210.28	85.155	7.384	195.67	224.88	40	360

	EFA (n=21)	TCFA (n=46)	ThCFA (n=58)
Πάχος FC(μm)	192±84*	42±19*	155±58*
Μέγεθος LP(°)	195±68	261±81 [§]	188±77

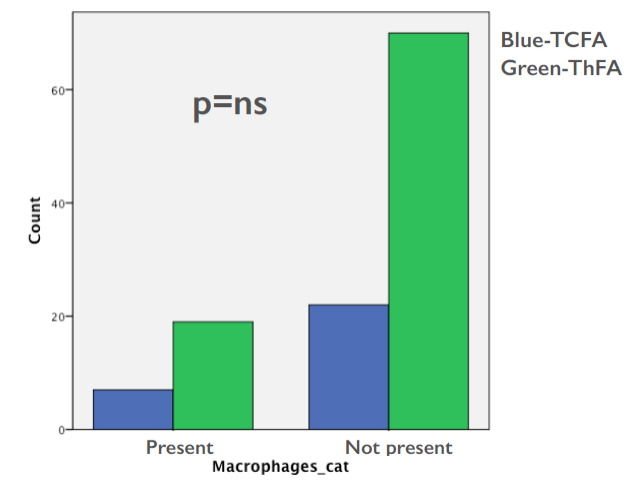
Πίνακας 5: Πάχος FC και γωνία LP στις επιμέρους κατηγορίες ινωδοαθηρωμάτων.

(*p<0.001 για όλες τις κατηγορίες, §p<0.001 για τα TCFA vs. EFA και για τα TCFA vs. ThCFA)



Σχήμα 8: Σύγκριση του πάχους της ινώδους κάψας μεταξύ των διαφόρων τύπων αθηρωματικής πλάκας. α/ Μεταξύ TCFA και ThCFA καθώς και μεταξύ TCFA και FA, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πάχος της ινώδους κάψας μεταξύ αυτών των τύπων της πλάκας. β/ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το πάχος της κάψας στις ThCFA vs FA. (TCFA: Thin cap fibroatheroma, ThCFA: Thick cap fibroatheroma)

Η παρουσία μακροφάγων φάνηκε να μην έχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πλακών με TCFA και εκείνων με ThCFA ($p=ns$) (**Σχήμα 9**).



Σχήμα 9: Παρουσία μακροφάγων στους 2 τύπους ινωδοαθηρώματος (TCFA: Thin cap fibroatheroma, ThFA: Thick cap fibroatheroma)

2.3.2.2 Συσχέτιση του ESS με χαρακτηριστικά πλάκας υψηλού κινδύνου

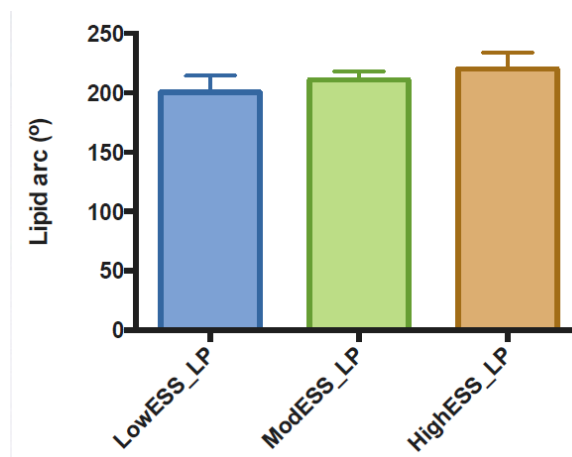
Υπήρχαν n=42 (17.2%) τμήματα με χαμηλό ESS, n=164 (67.21%) τμήματα με μέτριο ESS and n=38 (15.57%) τμήματα με υψηλό ESS. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, ινδοαθηρώματα σε τμήματα με χαμηλό ESS είχαν σημαντικά λεπτότερη ινώδη κάψα σε σχέση με τμήματα με μέτριο ή υψηλό ESS. Η γωνία του λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών ESS (Σχήμα 10).

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
FC_Final 1	27	.0889	.07703	.01482	.0584	.1194	.01	.30
2	84	.1279	.08039	.00877	.1104	.1453	.01	.34
3	22	.1250	.08251	.01759	.0884	.1616	.01	.26
Total	133	.1195	.08097	.00702	.1056	.1334	.01	.34
LA_Final 1	27	207.89	93.146	17.926	171.04	244.74	40	360
2	84	207.25	81.362	8.877	189.59	224.91	65	360
3	22	224.77	91.710	19.553	184.11	265.43	95	360
Total	133	210.28	85.155	7.384	195.67	224.88	40	360

	Low ESS (n=27)	Moderate ESS (n=84)	High ESS (n=22)
FC thickness (μm)	89±77*	128±80*	125±83
LP arc (°)	208±93	207±81	225±92

Πίνακας 6: Πάχος FC και γωνία LP στις επιμέρους κατηγορίες ESS (n=133 ινδοαθηρώματα).

(Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή±SEM, *Για το πάχος FC: p=0.02 για το χαμηλό σε σχέση με το υψηλό ESS και p=0.05 για το μέτριο σε σχέση με το υψηλό ESS)



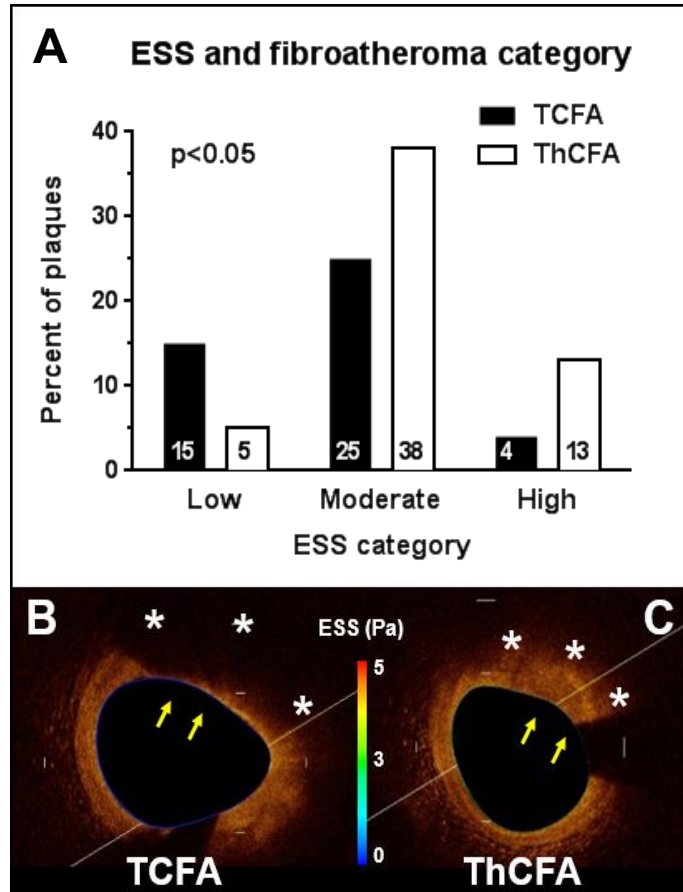
Σχήμα 10: Η γωνία του λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών ESS.

2.3.2.3. Ανάλυση του ESS και των μορφολογικών χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου σε κάθε κατηγορία ινωδοαθηρώματος

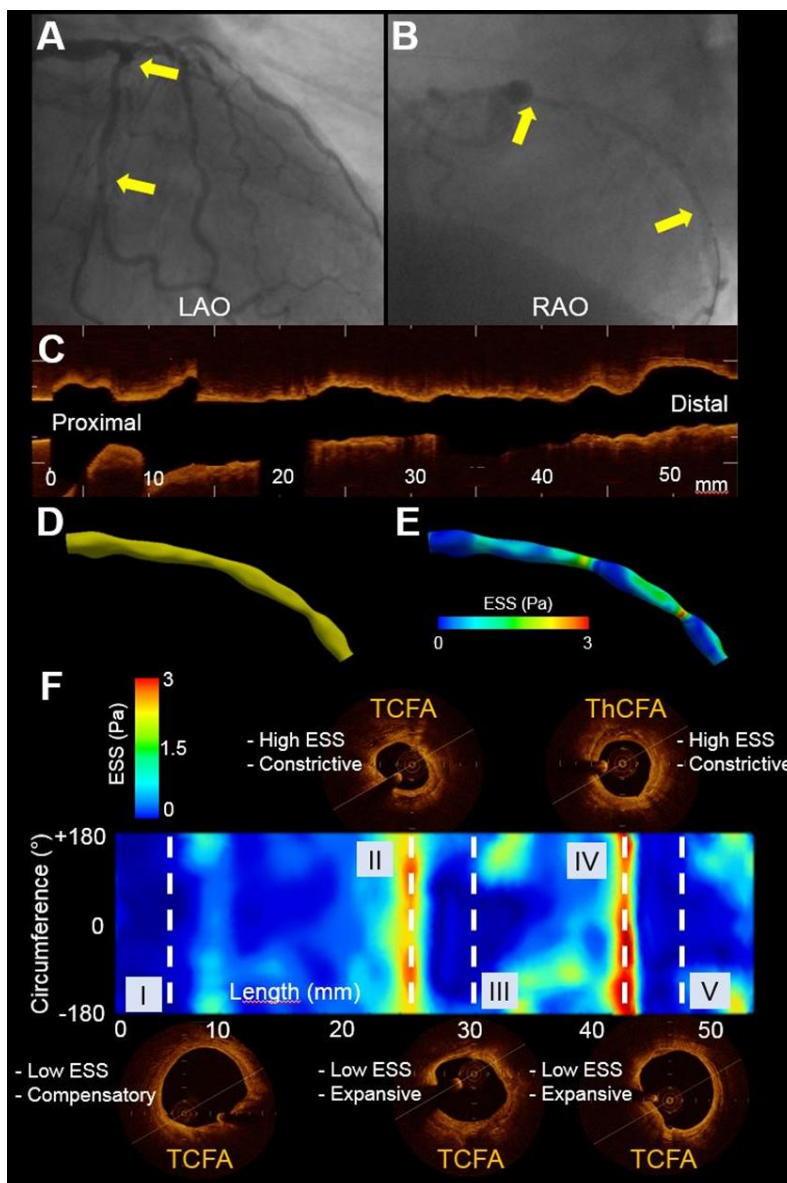
Στις πλάκες με **χαμηλό ESS** (n=42), ο επιπολασμός των TCFA ήταν τριπλάσιος από των ThCFA και 4 φορές μεγαλύτερος από των EFA (38% vs. 12% vs. 9.5%), ενώ στην κατηγορία του **υψηλού ESS** (n=38), το ποσοστό των ThCFA ήταν τριπλάσιο από των TCFA (34% vs. 11%) (Πίνακας 7, Σχήμα 11). Στο Σχήμα 12F παρουσιάζεται μια αντιπροσωπευτική αρτηρία, στην οποία μια πλάκα που χαρακτηρίζεται ως TCFA συνυπάρχει κατά κύριο λόγο με χαμηλό ESS ενώ μια ThCFA συνυπάρχει με περιοχές υψηλού ESS. Στο Σχήμα 12 επιπρόσθετα φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μοντέλων ESS και κατηγοριών αθηρωματικής πλάκας κατά μήκος του ίδιου αρτηριακού τμήματος.

ESS	EFA (n=21)	TCFA (n=46)	ThCFA (n=58)	Σύνολο
Χαμηλό	4	16	5	42
Μέτριο	14	26	40	164
Υψηλό	3	4	13	38
Σύνολο	21	46	58	244

Πίνακας 7: Ανάλυση της κατηγορίας ESS στους 3 τύπους ινωδοαθηρώματος



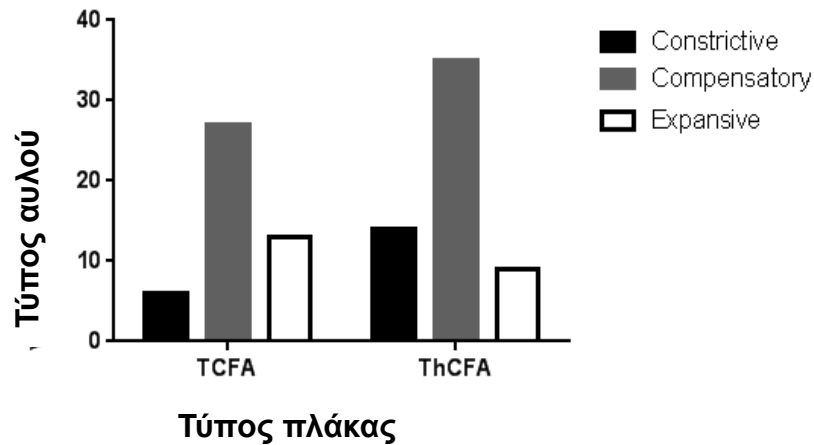
Σχήμα 11: ESS και κατηγορία ιωδοαθηρώματος: Ο επιπολασμός των TCFA ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην κατηγορία του χαμηλού ESS, ενώ στα τμήματα με υψηλό ESS ο επιπολασμός των ThCFA ήταν σημαντικά μεγαλύτερος.



Σχήμα 12: Αντιπροσωπευτικό 3D-ανακατασκευασμένο τμήμα περισπώμενης αρτηρίας. Α. LAO αγγειογραφική προβολή, **Β.** RAO αγγειογραφική προβολή: τα κίτρινα βέλη υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος των ανακατασκευασμένων τμημάτων, **Γ.** επιμήκης OCT καταγραφή, **Δ.** 3D ανακατασκευασμένο αρτηριακό τμήμα βασισμένο στη συγχώνευση των δύο αγγειογραφικών προβολών και της OCT, **Ε.** κατανομή ESS κατά μήκος του 3D ανακατασκευασμένου αρτηριακού τμήματος, **Ζ.** 2D χαρτογράφηση του ESS κατά μήκος του ανακατασκευασμένου τμήματος με τον y άξονα να αντιπροσωπεύει την περιφέρεια του αυλού και τον x άξονα το μήκος του αγγείου δείχνοντας παράλληλα τον τύπο της πλάκας, το ESS και την ετερογένεια του τύπου αυλού κατά μήκος του αρτηριακού τμήματος. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στο μέσο των μήκους 3-mm τμημάτων της μελέτης. Στα τμήματα I, III and V παρατηρείται συνύπαρξη χαμηλού ESS, εκτατικού/αντιρροπιστικού τύπου αυλού και TCFA. Στο τμήμα II εμπεριέχεται TCFA σε περιβάλλον υψηλού ESS με περιοριστικό τύπο αυλού. Το τμήμα IV εμπεριέχει ThCFA σε περιβάλλον υψηλού ESS επίσης με περιοριστικό αυλό.

2.3.2.4 Σχέση του τύπου του αυλού με το ESS και τον τύπο της πλάκας

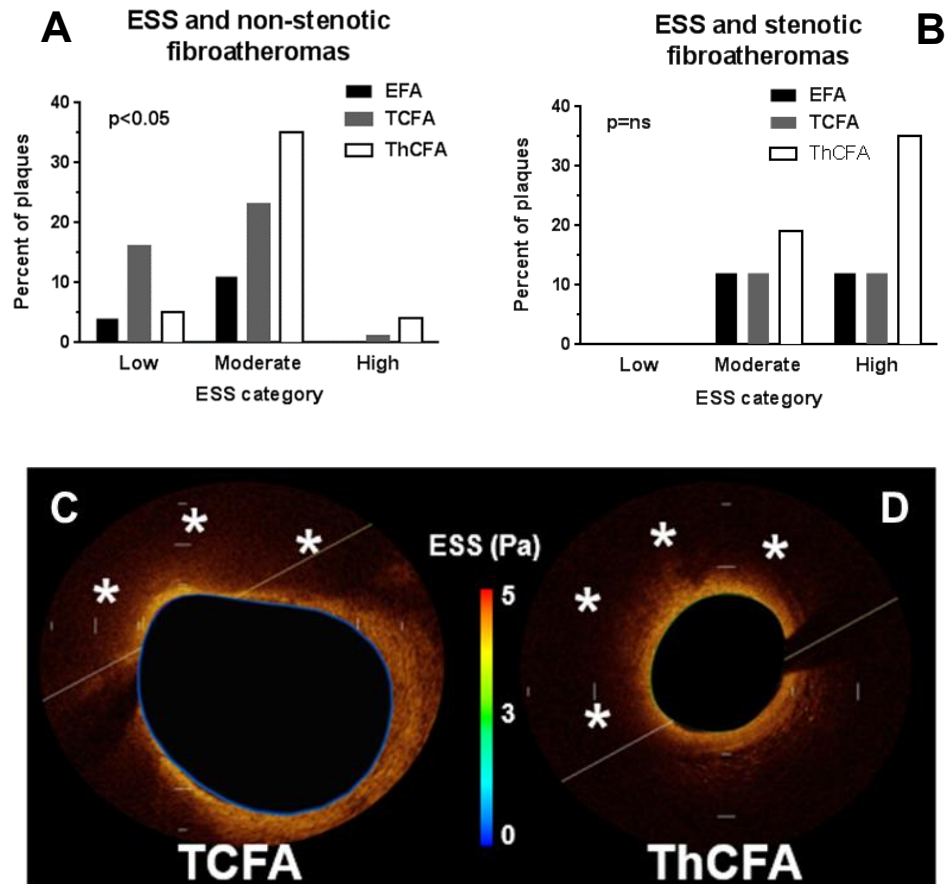
Μελετήθηκαν n=42 (17.2%) τμήματα με στενωτικό αυλό, n=156(63.9%) τμήματα με αντιρροπιστικό αυλό και n=46 (18.9%) τμήματα με εκτατικό αυλό. Στον πληθυσμό των όψιμων ινωδοαθηρωμάτων (TCFA and ThCFA), υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τύπου αυλού και του τύπου της πλάκας. Στα τμήματα που είχαν εκτατικό αυλό, το ποσοστό των TCFA ήταν 29%, σε σχέση με το 20% που χαρακτηρίστηκαν ως ThCFA. Σε αντίθεση, στα αρτηριακά τμήματα με στενωτικό αυλό, τα ThCFA (14%) ήταν υπερδιπλάσια από τα TCFA (33%) (**Σχήμα 13**). Στο σύνολο των ινωδοαθηρωμάτων (EFA, TCFA και ThCFA), τμήματα με εκτατικό αυλό είχαν κυρίως χαμηλό ή μέτριο ESS, ενώ τμήματα με στενωτικό αυλό είχαν αποκλειστικά μέτριο ή υψηλό ESS (**Σχήμα 14C,D**).



Σχήμα 13: Στην κατηγορία του στενωτικού αυλού, τα ThCFA ήταν υπερδιπλάσια από τα TCFA.

2.3.2.5 Τύπος ESS σε μη-στενωτικά και στενωτικά ινωδοαθηρώματα

Στην ομάδα των μη-στενωτικών ινωδοαθηρωμάτων (EFA, TCFA ή ThCFA με αντιρροπιστικό ή εκτατικό αυλό), στα τμήματα με χαμηλό ESS τα TCFA ήταν ο επικρατών τύπος πλάκας, γεγονός που υποδεικνύει ότι το χαμηλό ESS είναι ικανός παράγοντας για τη διάκριση των μη-στενωτικών TCFA από τα επίσης μη-στενωτικά ThCFA (Σχήμα 14A, C). Σε περιοχές με μέτριο ESS επικρατούσαν τα ThCFA (Σχήμα 14A). Τα μη-στενωτικά TCFA που εντοπίζονταν σε περιοχές χαμηλού ESS, είχαν σημαντικά λεπτότερη FC σε σχέση με τα μη-στενωτικά ThCFA (46 ± 2.6 vs. 144 ± 1.6 μm , $p < 0.001$) και μεγαλύτερη γωνία LP (228 ± 15 vs. 157 ± 32 degrees, $p = 0.04$). Σε αντίθεση με τα μη-στενωτικά ινωδοαθηρώματα, τα στενωτικά ινωδοαθηρώματα κάθε τύπου είχαν αποκλειστικά μέτριο ή υψηλό ESS (Σχήμα 14B, D).



Σχήμα 14: A, C/ Τα τμήματα με εκτατικό αυλό είχαν κυρίως χαμηλό ή μέτριο ESS. B, D/ Τα τμήματα με στενωτικό αυλό είχαν αποκλειστικά μέτριο ή υψηλό ESS.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



3.1 Συζήτηση

Η εφαρμογή της in-vivo τρισδιάστατης ανασύνθεσης στεφανιαίων αρτηριών και η μελέτη της συσχέτισης λειτουργικών (ESS) με ανατομικά - απεικονιστικά χαρακτηριστικά (μέσω των εικόνων OCT), μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας κάθε αθηρωματικής πλάκας καθώς και στην πρόωμη ανίχνευση των ευάλωτων πλακών. Διάφορες in vivo τεχνικές έχουν εφαρμοσθεί για την εκτίμηση των μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας(155), οι οποίες, ενώ έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για τη δομή της αθηρωματικής πλάκας ή την παρουσία φλεγμονής σε αυτήν, δεν μπορεί καμία από αυτές να προβλέψει την εξέλιξη της πλάκας και την πιθανότητα που έχει αυτή να προκαλέσει οξεία καρδιαγγειακά συμβάματα.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν λειτουργικά (ESS) και μορφολογικά (πάχος ινώδους κάψας, γωνία λιπώδους/νεκρωτικού πυρήνα) χαρακτηριστικά στις αθηρωματικές πλάκες σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, με τη χρήση ενδαγγειακής απεικονιστικής τεχνικής υψηλής-ανάλυσης, τη 3D OCT. Η μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: 1/ Το χαμηλό ESS σχετίζεται με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (όπως πχ. λεπτή ινώδη κάψα και μεγάλη γωνία λιπιδικού/νεκρωτικού πυρήνα) στις αθηρωματικές πλάκες, 2/ το χαμηλό ESS πρωτίτως συνυπάρχει με πλάκες που έχουν μορφολογία TCFA στην OCT, 3/ τα μη-στενωτικά TCFA σχετίζονται κυρίως με χαμηλό ESS, ενώ τα μη-στενωτικά ThCFA συνυπάρχουν με μέτριο ESS.

Συνοπτικά, τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι το τοπικό ESS, ο εκτατικός τύπος αυλού και η λεπτή ινώδης κάψα συνδέονται στενά μεταξύ τους, οδηγώντας στο σχηματισμό και την εξέλιξη του TCFA.

3.1.1. Η δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ ESS και πλάκας υψηλού κινδύνου

Με τη χρήση μιας ήδη πιστοποιημένης μεθόδου ανάλυσης αρτηριακών υποτμημάτων μήκους 3-mm για τη συσχέτιση του ESS με την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ESS και τύπων πλάκας μέσα σε μια αρτηρία. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ετερογένεια που προαναφέρθηκε ήταν η ελάχιστη στα αρτηριακά υποτμήματα των 3-mm, και αυτή η παρατήρηση αιτιολογεί τη χρήση του ορίου των 3-mm αρτηριακών υποτμημάτων για τον καθορισμό των υποτμημάτων ενδιαφέροντος. Το μήκος των 3-mm φαίνεται, σε προηγούμενες μελέτες που διερευνούν το ρόλο που διαδραματίζει το ESS in vivo στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου, ότι αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τα τοπικά αγγειακά και αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά(111). Ο υπολογισμός του ESS πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή συμβατικών μεθόδων δυναμικής υπολογιστικής των υγρών, ενώ τα συστατικά της αθηρωματικής πλάκας εκτιμήθηκαν και αναλύθηκαν με την υψηλής ανάλυσης ενδαγγειακή τεχνική FD-OCT. Η νέα, πιστοποιημένη τεχνική της γεωμετρικά-ορθής 3D OCT(156,157), έκανε δυνατή τη διερεύνηση της συνύπαρξης του ESS με συστατικά της πλάκας, δείχνοντας ότι το χαμηλό ESS συνυπάρχει με πλάκες που έχουν μορφολογία TCFA στην OCT σε ασθενείς με ΟΣΣ.

Τα αποτελέσματα της έρευνας είναι σε συμφωνία με παράλληλη μελέτη που έδειξε ότι το χαμηλό ESS σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας υψηλού κινδύνου(158), ενώ η καινοτομία της μελέτης έγκειται στην εισαγωγή 2 βασικών στοιχείων: 1/ τη διερεύνηση της σχέσης της στατικής αναδιαμόρφωσης (remodeling) ενός αγγείου έμμεσα, μέσω της εκτίμησης του τύπου αυλού, με τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας υψηλού κινδύνου και 2/ τη μελέτη του ρόλου του ESS σε ολόκληρο το φάσμα της αθηροσκλήρωσης με την ανάλυση τόσο των πρώιμων ινωδοαθηρωμάτων (εκείνων που χαρακτηρίστηκαν ως EFA), όσο και με την ανάλυση των όψιμων ινωδοαθηρωμάτων (TCFA και ThCFA).

3.1.2. ESS και διαμόρφωση του αρτηριακού αυλού ως απάντηση στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας

Μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στην παρούσα μελέτη αποτελεί η εκτίμηση της απάντησης της αρτηρίας στην ανάπτυξη των ινωδοαθηρωμάτων βάσει της διαμόρφωσης του αγγειακού αυλού, με στόχο να χαρακτηριστεί το εκάστοτε ινωδοαθήρωμα ως στενωτικό ή μη, ως προς την επιφάνεια αυλού στο σημείο αναφοράς της μελετώμενης αρτηρίας (reference). Βασικό συμπέρασμα της μελέτης είναι η διαπίστωση ότι τα μη-στενωτικά TCFA συνυπάρχουν με χαμηλό ESS, ενώ τα μη-στενωτικά ThCFA συνυπάρχουν με μέτριο ESS. Από παθοφυσιολογικής απόψεως, η παρατήρηση μπορεί να δώσει τη δυνατότητα διάκρισης των μη-στενωτικών TCFA από τα επίσης μη-στενωτικά ThCFA μόνο με τον υπολογισμό του ESS, ιδίως όταν δεν είναι διαθέσιμη μια ενδαγγειακή απεικονιστική μέθοδος όπως η OCT. Η φυσική ιστορία των μη-στενωτικών TCFA – ειδικά εκείνων με χαμηλό ESS – και το αν κάθε ένα από αυτά θα εξελιχθεί σε ευάλωτη πλάκα ή όχι, δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσας έρευνας, δεδομένου του μη προοπτικού χαρακτήρα της. Αποτελεί όμως ενδιαφέρουσα πρόταση για περαιτέρω έρευνα.

Επιπρόσθετα, η παρούσα μελέτη διερεύνησε τη σχέση του τοπικού ESS με τα στενωτικά TCFA. Όπως αναμενόταν, ο τύπος αυτών των αθηρωματικών πλακών εντοπίστηκε κυρίως σε περιοχές με υψηλό ESS. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, πολυάριθμες παθολογοανατομικές μελέτες δείχνουν ότι στο 75% των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων οι υπεύθυνες πλάκες έχουν τα χαρακτηριστικά του TCFA που έχει υποστεί ρήξη. Σήμερα, υπερισχύει η θεωρία ότι τα TCFA τα οποία χαρακτηρίζονται ως μη-στενωτικά κατά τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης, μπορούν να εξελιχθούν σε αθηρωματικές πλάκες με πολύ μεγαλύτερο όγκο κατά τη στιγμή της ρήξης(124,159). Βασικοί παράγοντες που φαίνεται ότι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη των πρώιμων αθηρωματικών πλακών σε ραγέντα TCFA είναι το τοπικό αιμοδυναμικό περιβάλλον και το αγγειακό remodeling ως απάντηση στην αύξηση του όγκου της πλάκας(6,21,160). Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, θα μπορούσε να ισχύει η υπόθεση ότι τα μη-στενωτικά TCFA τα οποία πρωτίστως αναπτύσσονται σε περιβάλλον με χαμηλό ή

μέτριο ESS, υφίστανται ρήξη και στη συνέχεια, είτε αυτή οδηγεί στην εκδήλωση ΟΣΣ, είτε η ίδια πλάκα εξελίσσεται σε στενωτική μέσα από μια διαδικασία σιωπηλών μικρορήξεων της ινώδους κάψας και επακόλουθης επούλωσης. Παρότι με αυτόν τον τρόπο οι πλάκες μπορούν να εξελιχθούν σε στενωτικές, διατηρούν ενδεχομένως το φλεγμονώδη χαρακτήρα των TCFA και στη συνέχεια μπορεί να υποστούν αυτόματη ρήξη ή διάβρωση σε περιβάλλον υψηλού ESS.

3.2 Περιορισμοί μελέτης

Αρχικά, σημαντικό περιορισμό της παρούσης μελέτης αποτελεί ο περιγραφικός χαρακτήρας της (συγχρονική, cross-sectional study). Οι μελετητές επικεντρώθηκαν στη συσχέτιση του τοπικού ESS με τα μικροσκοπικά – μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας σε μια δεδομένη χρονική στιγμή.

Ο μικρός αριθμός των ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη αποτελεί περιορισμό της μελέτης, ωστόσο, με τη διαίρεση των μελετώμενων αρτηριακών τμημάτων σε υποτμήματα των 3-mm, κατέστη δυνατή η εκτίμηση του ESS και των χαρακτηριστικών της πλάκας σε μεγάλο αριθμό περιοχών ενδιαφέροντος (n=244), αυξάνοντας έτσι τη στατιστική ισχύ. Περαιτέρω ερευνητικές εργασίες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών θα μπορούσαν να ισχυροποιήσουν τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας και να διερευνήσουν το ρόλο του τοπικού ESS στα κλινικά συμβάματα. Επίσης, παρότι η OCT έχει την ικανότητα διάκρισης μακροφάγων στην αθηρωματική πλάκα, η ανάλυση των μακροφάγων στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών δεν είχε στατιστική ισχύ. Επιπλέον, η μελέτη εστιάστηκε στα ινωδοαθηρώματα (EFA, TCFA και ThCFA) ενώ δεν έγινε ανάλυση στις ινωδοασβεστωμένες ή αμιγώς ασβεστωμένες πλάκες, λόγω του περιορισμένου αριθμού τους (n=9).

Ένας σημαντικός περιορισμός επίσης της μελέτης είναι το γεγονός ότι ενώ το ESS υπολογίστηκε ως η μέση τιμή του ESS σε κάθε αρτηριακό υποτμήμα των 3-mm, η ανάλυση των μορφολογικών χαρακτηριστικών και κατά συνέπεια ο χαρακτηρισμός της πλάκας βασίστηκαν σε μια και μοναδική αντιπροσωπευτική εικόνα κάθετης διατομής

που αντιστοιχούσε στο μέσο του κάθε υποτμήματος. Παρότι αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε θεωρητικά να δημιουργήσει αναντιστοιχία (mismatch) μεταξύ των μορφολογικών χαρακτηριστικών στην OCT και του ESS, αποτελεί μεθοδολογία επαρκώς επικυρωμένη και εκτενώς εφαρμοσμένη σε προηγούμενες μελέτες(10,111,161). Επιπρόσθετα, η ετερογένεια της πλάκας μέσα σε κάθε υποτμήμα των 3-mm ήταν η ελάχιστη δυνατή.

Περιορισμό της μελέτης αποτελεί και το γεγονός ότι η ανίχνευση της έσω ελαστικής μεμβράνης, και συνεπώς ο τύπος της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης της εκάστοτε μελετώμενης αρτηρίας κατέστη δυνατή μόνο σε περιορισμένο αριθμό εικόνων OCT λόγω της περιορισμένης διεισδυτικής ικανότητας της FD-OCT, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση της αναδιαμόρφωσης και του αθηρωματικού φορτίου, στοιχείων που φαίνεται ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στη φυσική ιστορία της αθηροσκλήρωσης.

3.3 Κλινικές εφαρμογές – Μελλοντικές προοπτικές

Η παρούσα μελέτη χρησιμοποίησε μια υψηλής ανάλυσης ενδαγγειακή τεχνική, όπως η 3D-OCT, για την εκτίμηση τοπικών αιμοδυναμικών μοντέλων και μοντέλων αναδιαμόρφωσης, σε μεγάλο φάσμα αθηρωματικών πλακών στον άνθρωπο in vivo. Η μελέτη έδειξε ότι το χαμηλό ESS σχετίζεται στενά με την πλάκα υψηλού κινδύνου που προκαλεί δυνητικά οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Το χαμηλό ESS μπορεί να διευκολύνει την ταυτοποίηση των μη-στενωτικών TCFA εκείνων, τα οποία μπορούν να εξελιχθούν στις ευάλωτες πλάκες που θα προκαλέσουν το ΟΣΣ. Μεγάλες, προοπτικές μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση της αιτιολογικής σχέσης μεταξύ ESS και αρτηριακού προφίλ και του ρόλου που μπορεί να διαδραματίζει η επίδραση του τοπικού ESS στην εξέλιξη της πρώιμης αθηρωματικής πλάκας σε ευάλωτη ή ραγείσα - υψηλού κινδύνου - πλάκα με επακόλουθη πρόκληση κλινικών συμβαμάτων.

Δεδομένου ότι δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα η καταλληλότερη μέθοδος ανίχνευσης και

ακριβούς απεικόνισης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, η εφαρμογή του συνδυασμού δύο επεμβατικών μεθόδων για τη δευτερογενή πρόληψη δυνητικά θα μπορούσε να συνεισφέρει σημαντικά στη μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Τα συμπεράσματα που θα προκύψουν με την εφαρμογή της μεθόδου σε μεγαλύτερες, προοπτικού χαρακτήρα μελέτες, μπορούν να συμβάλουν στη δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης των επικίνδυνων πλακών και τοπικής προληπτικής παρέμβασης για την αποτροπή μελλοντικών στεφανιαίων συμβαμάτων.

Χρηματοδότηση

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II . Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1282-92.
2. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.
3. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol* 2003;16:267-72.
4. Toutouzas K, Grassos C, Drakopoulou M et al. First in vivo application of microwave radiometry in human carotids: a new noninvasive method for detection of local inflammatory activation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1645-53.
5. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des* 2011;17:4089-110.
6. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-93.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
8. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-72.
9. Giannoglou GD, Soulis JV, Farmakis TM, Farmakis DM, Louridas GE. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening. *Int J Cardiol* 2002;86:27-40.
10. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008;117:993-1002.
11. Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic research in cardiology* 1999;94:295-314.
12. Shyy JY, Chien S. Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress. *Circ Res* 2002;91:769-75.
13. Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Disturbed-flow-mediated vascular reactive oxygen species induce endothelial dysfunction. *Circ J* 2011;75:2722-30.
14. Barton M, Pollock DM. The future of endothelin research: scientific mentoring and beyond. *Life Sci* 2012;91:470-4.
15. Barton M, Yanagisawa M, Vanhoutte PM, Masaki T. Endothelin XII. *Life Sci* 2012;91:449-51.
16. Stern DM, Esposito C, Gerlach H et al. Endothelium and regulation of coagulation. *Diabetes Care* 1991;14:160-6.
17. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003;196:430-43.
18. Reinhart-King CA, Fujiwara K, Berk BC. Physiologic stress-mediated signaling in the endothelium. *Methods Enzymol* 2008;443:25-44.

19. Reinhart-King CA, Dembo M, Hammer DA. Cell-cell mechanical communication through compliant substrates. *Biophys J* 2008;95:6044-51.
20. Reinhart-King CA. Endothelial cell adhesion and migration. *Methods Enzymol* 2008;443:45-64.
21. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijssen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res* 2012;96:234-43.
22. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405.
23. Roberts WC. Coronary atherosclerosis: is the process focal or diffuse among patients with symptomatic or fatal myocardial ischemia? *Am J Cardiol* 1998;82:41T-44T.
24. Cheng C, Tempel D, van Haperen R et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006;113:2744-53.
25. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-25.
26. Subramanian M, Tabas I. Dendritic cells in atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 2014;36:93-102.
27. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832-44.
28. Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1120-6.
29. Bouhrel MA, Derudas B, Rigamonti E et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab* 2007;6:137-43.
30. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010;10:36-46.
31. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S376-81.
32. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2003;10:63-71.
33. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998;97:2433-44.
34. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1291-8.
35. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007;7:678-89.
36. Clarke MC, Talib S, Figg NL, Bennett MR. Vascular smooth muscle cell apoptosis induces interleukin-1-directed inflammation: effects of hyperlipidemia-mediated inhibition of phagocytosis. *Circ Res* 2010;106:363-72.

37. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994;14:840-56.
38. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Virmani R. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:986-9.
39. Hoff HF, Bradley WA, Heideman CL, Gaubatz JW, Karagas MD, Gotto AM, Jr. Characterization of low density lipoprotein-like particle in the human aorta from grossly normal and atherosclerotic regions. *Biochimica et biophysica acta* 1979;573:361-74.
40. Smith EB, Slater RS. The microdissection of large atherosclerotic plaques to give morphologically and topographically defined fractions for analysis. 1. The lipids in the isolated fractions. *Atherosclerosis* 1972;15:37-56.
41. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1159-65.
42. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res* 2008;79:14-23.
43. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke* 2007;38:2698-705.
44. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-25.
45. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011;145:341-55.
46. Clarke MC, Bennett MR. Cause or consequence: what does macrophage apoptosis do in atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:153-5.
47. Gautier EL, Huby T, Witztum JL et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage. *Circulation* 2009;119:1795-804.
48. Haka AS, Grosheva I, Singh RK, Maxfield FR. Plasmin promotes foam cell formation by increasing macrophage catabolism of aggregated low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1768-78.
49. Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens AP et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1517-27.
50. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50:127-34.
51. Cahill LE, Levy AP, Chiuve SE et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:728-37.
52. Berk BC. Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms. *Physiol Rev* 2001;81:999-1030.

53. Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res* 1999;41:361-8.
54. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
55. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem. *Circulation* 1994;89:2888-91.
56. Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1571-6.
57. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-43.
58. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297-303.
59. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation* 1989;80:1747-56.
60. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
61. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
62. Campbell JH, Campbell GR. Smooth muscle phenotypic modulation--a personal experience. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1784-9.
63. Bentzon JF, Weile C, Sondergaard CS, Hindkjaer J, Kasse M, Falk E. Smooth muscle cells in atherosclerosis originate from the local vessel wall and not circulating progenitor cells in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2696-702.
64. Sary HC. The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid regression. *Am J Cardiol* 2001;88:16E-19E.
65. Qiao JH, Fishbein MC, Demer LL, Lusis AJ. Genetic determination of cartilaginous metaplasia in mouse aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2265-72.
66. Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-8.
67. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
68. Kojima S, Nonogi H, Miyao Y et al. Is preinfarction angina related to the presence or absence of coronary plaque rupture? *Heart* 2000;83:64-8.
69. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C7-12.
70. Schaar JA, Muller JE, Falk E et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *European heart journal* 2004;25:1077-82.
71. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European heart journal* 2013;34:719-28.
72. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-8.

73. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.
74. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
75. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
76. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current opinion in cardiology* 2001;16:285-92.
77. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:59-69.
78. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation* 2011;124:346-54.
79. Farb A, Burke AP, Tang AL et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
80. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1642-8.
81. Lee JB, Mintz GS, Lissauskas JB et al. Histopathologic validation of the intravascular ultrasound diagnosis of calcified coronary artery nodules. *Am J Cardiol* 2011;108:1547-51.
82. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature* 1969;223:1159-60.
83. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293-302.
84. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983;53:502-14.
85. Feldman CL, Stone PH. Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. *Current opinion in cardiology* 2000;15:430-40.
86. Papaioannou TG, Karatzis EN, Vavuranakis M, Lekakis JP, Stefanadis C. Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. *Int J Cardiol* 2006;113:12-8.
87. Gimbrone MA, Jr., Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:230-9; discussion 239-40.
88. Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;81:177-99.
89. Ando J, Yamamoto K. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J* 2009;73:1983-92.

90. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677-85.
91. Won D, Zhu SN, Chen M et al. Relative reduction of endothelial nitric-oxide synthase expression and transcription in atherosclerosis-prone regions of the mouse aorta and in an in vitro model of disturbed flow. *Am J Pathol* 2007;171:1691-704.
92. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP, Giannoglou GD. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1337-49.
93. Le NT, Heo KS, Takei Y et al. A crucial role for p90RSK-mediated reduction of ERK5 transcriptional activity in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Circulation* 2013;127:486-99.
94. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med* 2006;259:351-63.
95. Mueller CF, Widder JD, McNally JS, McCann L, Jones DP, Harrison DG. The role of the multidrug resistance protein-1 in modulation of endothelial cell oxidative stress. *Circ Res* 2005;97:637-44.
96. Cheng C, Tempel D, van Haperen R et al. Shear stress-induced changes in atherosclerotic plaque composition are modulated by chemokines. *The Journal of clinical investigation* 2007;117:616-26.
97. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
98. Gambillara V, Montorzi G, Haziza-Pigeon C, Stergiopoulos N, Silacci P. Arterial wall response to ex vivo exposure to oscillatory shear stress. *J Vasc Res* 2005;42:535-44.
99. Platt MO, Ankeny RF, Shi GP et al. Expression of cathepsin K is regulated by shear stress in cultured endothelial cells and is increased in endothelium in human atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1479-86.
100. Sorescu GP, Song H, Tressel SL et al. Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a nox1-based NADPH oxidase. *Circ Res* 2004;95:773-9.
101. Qiu Y, Tarbell JM. Interaction between wall shear stress and circumferential strain affects endothelial cell biochemical production. *J Vasc Res* 2000;37:147-57.
102. Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD, Izumo S. Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ Res* 1994;74:852-60.
103. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. *Circulation* 2003;108:438-44.
104. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S et al. Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodeling occurs in humans: an in vivo serial study. *European heart journal* 2007;28:705-10.
105. Wentzel JJ, Janssen E, Vos J et al. Extension of increased atherosclerotic wall thickness into high shear stress regions is associated with loss of compensatory remodeling. *Circulation* 2003;108:17-23.
106. Korshunov VA, Berk BC. Strain-dependent vascular remodeling: the "Glagov phenomenon" is genetically determined. *Circulation* 2004;110:220-6.

107. Bentzon JF, Pasterkamp G, Falk E. Expansive remodeling is a response of the plaque-related vessel wall in aortic roots of apoE-deficient mice: an experiment of nature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:257-62.
108. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62.
109. Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation* 2010;121:2092-101.
110. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:779-88.
111. Stone PH, Saito S, Takahashi S et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012;126:172-81.
112. Gijzen FJ, Wentzel JJ, Thury A et al. Strain distribution over plaques in human coronary arteries relates to shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1608-14.
113. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.
114. Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: a 3-dimensional intravascular ultrasound study with in-vivo color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:645-50.
115. Tang D, Teng Z, Canton G et al. Sites of rupture in human atherosclerotic carotid plaques are associated with high structural stresses: an in vivo MRI-based 3D fluid-structure interaction study. *Stroke* 2009;40:3258-63.
116. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22.
117. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
118. Narula J, Nakano M, Virmani R et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1041-51.
119. Okamura T, Onuma Y, Garcia-Garcia HM et al. First-in-man evaluation of intravascular optical frequency domain imaging (OFDI) of Terumo: a comparison with intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. *EuroIntervention* 2011;6:1037-45.
120. Honda Y, Fitzgerald PJ. Frontiers in intravascular imaging technologies. *Circulation* 2008;117:2024-37.
121. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovascular radiation medicine* 2003;4:198-204.
122. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-5.
123. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003;107:113-9.
124. Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nature reviews Cardiology* 2014;11:379-89.

125. Lowe HC, Narula J, Fujimoto JG, Jang IK. Intracoronary optical diagnostics current status, limitations, and potential. *JACC Cardiovascular interventions* 2011;4:1257-70.
126. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T et al. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *European heart journal* 2011;32:1251-9.
127. Prati F, Regar E, Mintz GS et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *European heart journal* 2010;31:401-15.
128. van Soest G, Regar E, Goderie TP et al. Pitfalls in plaque characterization by OCT: image artifacts in native coronary arteries. *JACC Cardiovascular imaging* 2011;4:810-3.
129. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H et al. Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Circulation* 2008;118:2368-73.
130. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E et al. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction. *American heart journal* 2011;161:1192-9.
131. Higuma T, Soeda T, Abe N et al. A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics, and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovascular interventions* 2015.
132. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.
133. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation* 2006;114:2390-411.
134. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;109:14-7.
135. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1618-22.
136. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001;103:1051-6.
137. Burke AP, Weber DK, Kolodgie FD, Farb A, Taylor AJ, Virmani R. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz* 2001;26:239-44.
138. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110:3424-9.

139. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145-54.
140. Prati F, Arbustini E, Labellarte A et al. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries. *Heart* 2001;85:567-70.
141. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-6.
142. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA et al. Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Heart* 1999;82:461-4.
143. Slager CJ, Wentzel JJ, Schuurbiens JC et al. True 3-dimensional reconstruction of coronary arteries in patients by fusion of angiography and IVUS (ANGUS) and its quantitative validation. *Circulation* 2000;102:511-6.
144. Chatzizisis YS, Giannoglou GD, Matakos A et al. In-vivo accuracy of geometrically correct three-dimensional reconstruction of human coronary arteries: is it influenced by certain parameters? *Coron Artery Dis* 2006;17:545-51.
145. Coskun AU, Yeghiazarians Y, Kinlay S et al. Reproducibility of coronary lumen, plaque, and vessel wall reconstruction and of endothelial shear stress measurements in vivo in humans. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2003;60:67-78.
146. Feldman CL, Ilegbusi OJ, Hu Z, Nesto R, Waxman S, Stone PH. Determination of in vivo velocity and endothelial shear stress patterns with phasic flow in human coronary arteries: a methodology to predict progression of coronary atherosclerosis. *American heart journal* 2002;143:931-9.
147. Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J et al. Association of coronary wall shear stress with atherosclerotic plaque burden, composition, and distribution in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002543.
148. Papafaklis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y et al. Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire - fractional flow reserve. *EuroIntervention* 2014;10:574-83.
149. Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Antoniadis AP et al. IVUSAngio tool: a publicly available software for fast and accurate 3D reconstruction of coronary arteries. *Computers in biology and medicine* 2013;43:1793-803.
150. Tu S, Huang Z, Koning G, Cui K, Reiber JH. A novel three-dimensional quantitative coronary angiography system: In-vivo comparison with intravascular ultrasound for assessing arterial segment length. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2010;76:291-8.
151. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Sianos G et al. In-vivo validation of spatially correct three-dimensional reconstruction of human coronary arteries by integrating intravascular ultrasound and biplane angiography. *Coron Artery Dis* 2006;17:533-43.
152. van Ditzhuijzen NS, Karanasos A, Bruining N et al. The impact of Fourier-Domain optical coherence tomography catheter induced motion artefacts on quantitative measurements of a PLLA-based bioresorbable scaffold. *The international journal of cardiovascular imaging* 2014;30:1013-26.

153. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS et al. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *European heart journal* 2012;33:2513-20.
154. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:1058-72.
155. Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovascular imaging* 2012;5:941-55.
156. Papafaklis MI, Bourantas CV, Yonetsu T et al. Anatomically correct three-dimensional coronary artery reconstruction using frequency domain optical coherence tomographic and angiographic data: head-to-head comparison with intravascular ultrasound for endothelial shear stress assessment in humans. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2014.
157. Toutouzas K, Chatzizisis Y, Riga M et al. Accurate and reproducible reconstruction of coronary arteries and endothelial shear stress calculation using 3D OCT: Comparative study to 3D IVUS and 3D QCA. *Atherosclerosis* 2015;In press.
158. Vergallo R, Papafaklis MI, Yonetsu T et al. Endothelial shear stress and coronary plaque characteristics in humans: combined frequency-domain optical coherence tomography and computational fluid dynamics study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:905-11.
159. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Myth of the "Vulnerable Plaque": Transitioning From a Focus on Individual Lesions to Atherosclerotic Disease Burden for Coronary Artery Disease Risk Assessment. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:846-855.
160. Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *European heart journal* 2014;35:3013-20, 3020a-3020d.
161. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation* 2011;123:621-30.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

OCT	Optical Coherence Tomography
IVOCT	Intravascular Optical Coherence Tomography
FD-OCT	Frequency–domain Optical Coherence Tomography
IVUS	IntraVascular UltraSound
ESS	Endothelial shear stress
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
LDL	Low Density Lipoprotein
TNF-α	Tumor necrosis factor- α
TGF-β	Transforming growth factor beta
PIT	Pathological Intimal Thickening
TCFA	Thin Cap Fibroatheroma
ThFA	Thick Cap Fibroatheroma
ΔΜΚ	Λεία μυϊκά κύτταρα
ΕΔΤ	Ενδοθηλιακή διατμητική τάση
ΟΣΣ	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ .
Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

