



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΟΜΩΝΥΜΟ  
(Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ) ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ  
Δ/ντής: Καθηγητής Χριστόδουλος Ι. Στεφανάδης

Διακαθετηριακή Εμφύτευση Τεχνητής Αυτοεκπυυσόμενης  
Βιοπροσθετικής Αορτικής Βαλβίδας για την Αντιμετώπιση  
Συμπτωματικής Σοβαρής Αορτικής Στένωσης: Επίδραση στις  
Μηχανικές Ιδιότητες της Αορτής.

Δημήτριος Α. Βραχάτης, Ιατρός

Διδακτορική Διατριβή

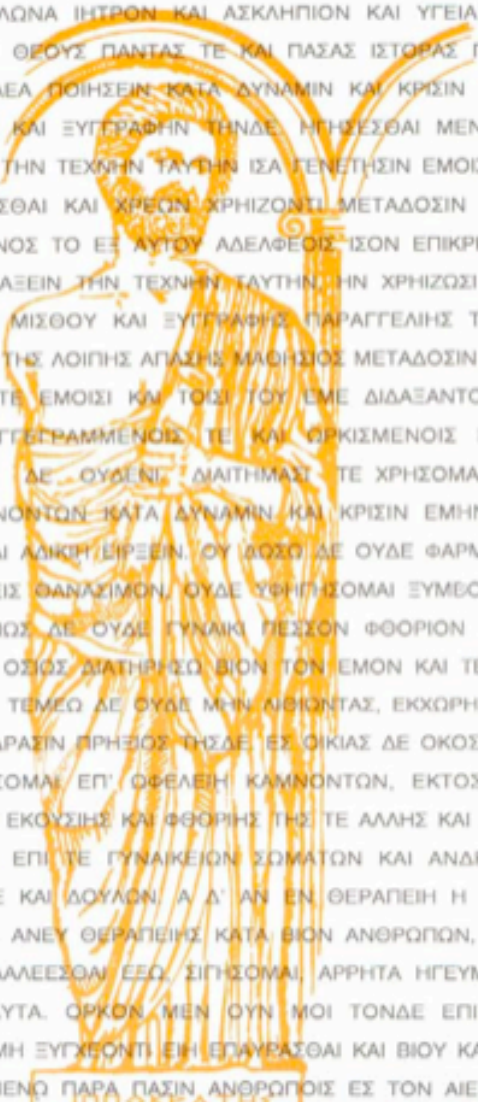
ΑΘΗΝΑ 2014

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ, ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΣΕΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΛΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΕΣΙΝ, ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΕΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΔΙΟΙΚΗΤΑΣ, ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΣΕΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

	Ημερομηνία / Αρ. Πρωτ.
Αίτηση Έναρξης Διδακτορικής Διατριβής	10-11-2008 / 2454
Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής	Γ.Σ.Ε.Σ.* 19-12-2008
Κατάθεση Θέματος & Πρωτοκόλλου	22-05-2009 / 9263
Κατάθεση Πρώτης Εκθέσεως Προόδου	18-01-2010 / 4524
Κατάθεση Δεύτερης Εκθέσεως Προόδου	01-07-2011 / 9368
Κατάθεση Τελικής Εκθέσεως Προόδου	23-06-2014 / 6930
Κατάθεση Διδακτορικής Διατριβής	23-06-2014 / 6930
Ορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής	Γ.Σ.Ε.Σ* 14-07-2104

*\*Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύγκλησης, Ιατρικής Σχολής*

## Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Χριστόδουλος Στεφανάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Κωνσταντίνος Τεντολούρης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Εμμανουήλ Βαβουρανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

*Ως επιβλέπων, εκ της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, ορίστηκε αρχικά ο Καθηγητής Χ. Στεφανάδης (Γ.Σ.Ε.Σ. 19-12-2008) και ακολούθως - βάσει της 108876/26.07.2010 - ο Αναπληρωτής Καθηγητής Ε. Βαβουρανάκης.*

## Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Χριστόδουλος Στεφανάδης, Καθηγητής

Μελέτιος - Αθανάσιος Δημόπουλος, Καθηγητής

Δημήτριος Τούσουλης, Καθηγητής

Χρήστος Πίτσαβος, Καθηγητής

Κωνσταντίνος Τεντολούρης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Εμμανουήλ Βαβουρανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Θεόδωρος Παπαϊωάννου, Επίκουρος Καθηγητής

## Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής

Μελέτιος-Αθανάσιος Δημόπουλος, Καθηγητής

*«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως»*

*Άρθρο 202, Νόμος 5343/1932*

*στον πατέρα μου, στην μητέρα μου,*

*στην σύζυγο μου,*

*στον δάσκαλο μου Χρήστο.*

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Βιογραφικό Σημείωμα .....	8
Πρόλογος .....	25
Περίληψη στην Ελληνική .....	28
Περίληψη στην Αγγλική (Abstract) .....	29
<b>I. Γενικό Μέρος.....</b>	<b>30</b>
1. Μηχανικές Ιδιότητες Αορτής .....	30
1.1 Γενικά Ανατομικά Στοιχεία .....	30
1.2 Ορισμοί - Μέθοδοι Μέτρησης .....	33
1.3 Καταστάσεις που επιδρούν στις μηχανικές ιδιότητες των αγγείων.....	39
2. Αυτοεκπυσσόμενη Βιοπρόσδεση Αορτής.....	43
2.1 Γενικά Στοιχεία .....	43
2.2 Τύποι Προσθετικών Βαλβίδων.....	44
2.3 Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας .....	47
2.3 Αυτοεκπυσσόμενη Αορτική βιοπρόσδεση CoreValve .....	53
<b>II. Ειδικό Μέρος .....</b>	<b>58</b>
3. Υπόθεση.....	58
4. Σκοπός .....	58
5. Μέθοδος.....	59
5.1 Πληθυσμός Μελέτης.....	59
5.2 Κριτήρια Ένταξης .....	62
5.3 Κριτήρια Αποκλεισμού.....	62
5.4 Ηθική & Δεοντολογία .....	64
5.5 Πρωτόκολλο Μελέτης .....	66
5.6 Στατιστική Ανάλυση.....	79
6. Αποτελέσματα.....	82
6.1 Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος μελέτης .....	82
6.2 Στοιχεία διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας .....	82
6.3 Κλινική & υπερηχογραφική μετεπεμβατική αξιολόγηση ασθενών .....	85
6.4 Μη-επεμβατική αξιολόγηση αορτικής ελαστικότητας .....	88
6.5 Επεμβατική αξιολόγηση αορτικής ελαστικότητας .....	93
7. Συζήτηση .....	102
7.1 Γενικά .....	102
7.2 Περιορισμοί Μελέτης.....	110
7.4 Συμπεράσματα .....	115
<b>III. Ευρετήριο .....</b>	<b>116</b>
8. Ευρετήριο Πινάκων .....	116
9. Ευρετήριο Εικόνων .....	117
10. Ευρετήριο Διαγραμμάτων .....	118
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>120</b>

## Βιογραφικό Σημείωμα

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**Όνοματεπώνυμο:** Δημήτριος Βραχάτης του Αντωνίου

**Ημερομηνία Γέννησης:** 14 Νοεμβρίου 1984

**Τόπος Γέννησης:** Μαρούσι Αττικής

**Οικογενειακή Κατάσταση:** Έγγαμος

**Διεύθυνση Κατοικίας:** Βουτζά 2, Νέα Σμύρνη, Αθήνα, 17121

**Τηλέφωνα Επικοινωνίας:** 6945081834 (κινητό), 210 9313464 (οικία)

**Email:** dvrachatis@gmail.com και dvrachat@med.uoa.gr

### ΣΠΟΥΔΕΣ

2008 - σήμερα: Υποψήφιος Διδάκτωρ. Α' Καρδιολογική Κλινική & Ομώνυμο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Θέμα: «Διακαθετηριακή Εμφύτευση Τεχνητής Αυτοεκπτυσσόμενης Βιοπροσδετικής Αορτικής Βαλβίδας για την Αντιμετώπιση Συμπτωματικής Σοβαρής Αορτικής Στένωσης: Επίδραση στις Μηχανικές Ιδιότητες της Αορτής».

2010 - 2013: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών. Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο. Θέμα Διπλωματικής Διατριβής: «Συσχέτιση μεταξύ της Σχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητας Ζωής (ΣΥΠΖ) & αιμοδυναμικών παραμέτρων σε νορμοτασικούς και ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση.» (Βαθμός Πτυχίου: «Άριστα», 8,5 / 10,0)



**2002 - 2008:** Προπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών. Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Βαθμός Πτυχίου: «Λίαν Καλώς», 7,13 / 10,0). Εισήχθην 3ος κατά σειρά στην Ιατρική Σχολή μετά από Πανελλήνιες Εξετάσεις.

**1996 - 2002:** 8ο Γυμνάσιο και 7ο Ενιαίο Λύκειο «Εστία Νέας Σμύρνης» (Βαθμός Απολυτηρίου: «Άριστα», 19,8 / 20,0)

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

**01/11/2011 - 30/04/2014:** Ειδικευόμενος Παθολογίας στα πλαίσια της άσκησης για την απόκτηση της ιατρικής ειδικότητας Καρδιολογίας.

A) Γ.Ν.Α. Σισμανόγλειο - Παράρτημα (πρώην «Παπαδημητρίου») (B' Παθολογική Κλινική υπό τον Συντονιστή Διευθυντή Δρ. Α. Καλλιακμάνη) από 01/11/2011 έως 26/11/2012,

B) Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο» (A' Παθολογική Κλινική υπό τον Συντονιστή Διευθυντή Δρ. Δ. Καπατσώρη) από 27/11/2012 έως 17/12/2012 και

Γ) Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι» (υπό τον Συντονιστή Διευθυντή Δρ. Α. Καλλιακμάνη) από 18/12/2012 έως 31/04/2013. Τους επόμενους 12 μήνες (01/05/2013 έως και 30/04/2014) υπηρέτησα στο ίδιο τμήμα με (προαιρετική) παράταση θητείας.

**08/06/2010 - 07/06/2011:** Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου στο άγονο Περιφερειακό Ιατρείο Φωτεινό, Κέντρο Υγείας Καλαμπάκας, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων. Κατά τη διάρκεια της θητείας: πραγματοποίηση εφημεριών στην Καρδιολογική Κλινική & τη Μονάδα

Εμφραγμάτων του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων (υπό τον Συντονιστή Διευθυντή Δρ. Δ. Πλατογιάννη).

### ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ

**11/11/2008 - 10/11/2009: Πολεμική Αεροπορία, Ιατρός.**

11/11/2008 – 18/12/2008: 124 ΠΒΕ, Τρίπολη, Αρκαδία

19/12/2008 – 29/01/2009: 251 ΓΝΑ, Ζωγράφου, Αθήνα, Αττική

30/01/2009 – 10/11/2009: 3ο ΚΕΠ, Ζίρος, Λασιδί, Κρήτη

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ - ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

**Αγγλικά: Άριστη Ομιλία και Γραφή**

-IELTS score 7.5, University of Cambridge, UK (08/09/2007)

-Certificate of Proficiency in English, Univ. of Cambridge, UK (2003)

**Άριστη χρήση λειτουργικών συστημάτων MacOs, Windows.**

**Άριστη χρήση λογισμικού Microsoft Office, και στατιστικού λογισμικού SPSS.**

### ADVANCED LIFE SUPPORT

Certified Advanced Life Support Provider, European  
2009 Resuscitation Council.

**(28-29/11/2009, Medical School, Heraklion, Crete;  
Certificate No. 30-09-21812-03-04)**

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά σχετικές με τη διδακτορική διατριβή

- Vavuranakis M., Vrachatis D., Boudoulas H., Papaioannou T., Moldovan C., Kariori M., Kalogeras K., Pietri P., Tentolouris C., Stefanadis C.. **Effect of transcatheter aortic valve implantation on the ascending aorta's elasticity.** *Clin Res Cardiol.* 2012 Nov;101(11):895-9.
  
- Vrachatis D., Vavuranakis M., Alexopoulos N., Papaioannou T., Brili S., Lazaros G., Chrysochoou C., Barbetseas J., Tentolouris C., Stefanadis C.. **Acute Effect Of Transcatheter Aortic Valve Implantation In The Elastic Properties Of The Aortic Root: A Comparison With Surgical Aortic Valve Replacement.** Transcatheter Cardiovascular Therapeutics in Washington, DC, USA, 21-25 September 2010. *J Am Coll Cardiol (Supplement)* 2010; 56; B111.
  
- Vavuranakis M., Vrachatis D., Pietri P., Papaioannou T., Sanidas E., Toutouzas K., Barbetseas I., Brili S., Chrysochoou C., Stefanadis C. . **Aortic root distensibility after Percutaneous Aortic Valve Implantation: short-term results.** Transcatheter Cardiovascular Therapeutics in San Francisco, California, USA, 21-25 September 2009. *American Journal of Cardiology, Supplement* 2009; 104 (6): 85D-86D (TCT-224).
  
- Βραχάτης Δ., Βαβουρανάκης Ε., Αλεξόπουλος Ν., Παπαϊωάννου Θ., Μπρίλη Σ., Λάζαρος Γ., Χρυσόχου Χ., Μπαρμπετσέας Ι., Πιέτρη

Π., Μολντοβάν Κ., Καλογεράς Κ., Τζαμαλής Π., Καριώρη Μ., Τεντολούρης Κ., Στεφανάδης Χ. Υπερηχογραφική σύγκριση της αορτικής ελαστικότητας μετά από διαδερμική εμφύτευση αορτικής βιοπροσδέσεως και χειρουργική αντικατάσταση με μεταλλική πρόσδεση. 32ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, 20-22 Οκτωβρίου 2011. *Hellenic Journal of Cardiology. Supplement A. 2011; 52: 102 (197).*

▪ Βραχάτης Δ., Βαβουρανάκης Ε., Αλεξόπουλος Ν., Παπαϊωάννου Θ., Μπρίλη Σ., Λάζαρος Γ., Χρυσόχου Χ., Μπαρμπετσέας Ι., Πιέτρη Π., Μολντοβάν Κ., Τεντολούρης Κ., Στεφανάδης Χ. . **Βραχυπρόδεσμη Επίδραση της Διαδερμικής Αντικατάστασης Αορτικής Βαλβίδας στις Ελαστικές Ιδιότητες της Αορτικής Ρίζας: Σύγκριση με την Χειρουργική Αντικατάσταση (Π-142).** 31ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα, 21-23 Οκτωβρίου 2010. *Hellenic Journal of Cardiology. Supplement A. 2010; 51: 73 (142).*

▪ Βαβουρανάκης Μ., Βραχάτης Δ., Πιέτρη Π., Παπαγεωργίου Ν., Τούτουζας Κ., Μπαρμπετσέας Ι., Μπρίλη Σ., Χρυσόχου Χ., Σανίδας Η., Στεφανάδης Χ. . **Επίδραση της Διαδερμικής Αντικατάστασης Αορτικής Βαλβίδος στη Διατασιμότητα της Αορτικής Ρίζας.** 30ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα, 29-31 Οκτωβρίου 2009. *Hellenic Journal of Cardiology. Supplement A. 2009; 50: 56 (41).* (Προφορική Ανακοίνωση)

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά  
καταχωρημένα στις βάσεις PubMed ή Scopus: 27

1. Vavuranakis M., Vrachatis D. Kalogeras K., Stefanadis M. **Vascular sealing implications in transfemoral TAVI.** *Rev Esp Cardiol* (Δεκτό προς Δημοσίευση).
2. Vavuranakis M, Vrachatis D, Kariori G, Moldovan C, Kalogeras K, Lavda M, Aznaouridis K, Stefanadis C. **TAVI in the case of preexisting mitral prosthesis: tips & tricks and literature review.** *J Inv Cardiol* (Δεκτό προς Δημοσίευση).
3. Vrachatis D, Papaioannou TG, Konstantopoulou A, Nasothimiou EG, Millasseau S, Blacher J, Safar ME, Sfikakis PP, Stergiou GS, Protogerou AD. **Effect of supine versus sitting position on noninvasive assessment of aortic pressure waveform: a randomized cross-over study.** *J Hum Hypertens.* 2013 Oct 24. doi: 10.1038/jhh.2013.101. [Epub ahead of print]
4. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, Stergiou GS, Stefanadis CI. **Non-invasive 24hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: The first feasibility and reproducibility study.** *Int J Cardiol.* 2013 Oct 25;169(1):57-61.
5. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Vrachatis D, Aznaouridis K, Moldovan C, Stefopoulos C, Kalogeras K, Dima I, Antonakis V, Mpounas P, Lavda M, Tousoulis D, Stefanadis C. **Impact of inflammatory process on left ventricular recovery after Transcatheter Aortic Valve Implantation.** *Int J Cardiol* 2013 Oct 9;168(4):e118-20.

6. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Kalogeras K, **Vrachatis D**, Aznaouridis C, Moldovan C, Masoura C, Thomopoulou S, Lazaros G, Stefanadis C. **Predictive Factors of Vascular Complications after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients Treated with a Default Percutaneous Strategy.** *Cardiovasc Ther.* 2013 Oct;31(5):e46-54.
7. Vavuranakis M, Kariori M, **Vrachatis D**, Aznaouridis K, Siasos G, Kokkou E, Mazaris S, Moldovan C, Kalogeras K, Tousoulis D, Stefanadis C. **MicroRNAs in Aortic Disease.** *Curr Top Med Chem.* 2013;13(13):1559-72.
8. Vavuranakis M, Sigala F, **Vrachatis DA**, Papaioannou TG, Filis K, Kavantzias N, Kalogeras KI, Massoura C, Toufektzian L, Kariori MG, Vlasseros I, Kallikazaros I, Stefanadis C. **Quantitative analysis of carotid plaque vasa vasorum by CEUS and correlation with histology after endarterectomy.** *Vasa.* 2013 May;42(3):184-95.
9. Vavuranakis M, Kariori M, **Vrachatis D**, Aznaouridis C, Kalogeras K, Moldovan C, Stefanadis C. **"Balloon Withdrawal Technique" to Correct Prosthesis Malposition and Treat Paravalvular Aortic Regurgitation During TAVI.** *J Invasive Cardiol.* 2013 Apr;25(4):196-7.
10. Vavuranakis M., Kavouras C., Vlasseros I., Aggeli C., Felekos I., **Vrachatis DA.**, Stefanadis C.. **Assessment of Left Atrial Function after Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale.** *Echocardiography.* 2013 Aug;30(7):765-71.
11. Vavuranakis M., Kalogeras K.I., **Vrachatis D.A.**, Kariori M.G., Aznaouridis K., Moldovan C., Stefanadis C. . **A modified technique on how to closure safely arterial puncture after**

**TAVI.** *Journal of Invasive Cardiology. J Invasive Cardiol.* 2013 Jan;25(1):45-7.

12. Vavuranakis M, Kalogeras K, **Vrachatis D**, Kariori M, Voudris V, Aznaouridis K, Moldovan C, Vaina S, Lazaros G, Masoura K, Thomopoulou S, Stefanadis C. **Inferior epigastric artery as a landmark for transfemoral TAVI. Optimizing vascular access?** *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 May;81(6):1061-6. doi: 10.1002/ccd.24765.

13. Vavuranakis M., Kariori M., Voudris V., Kalogeras K., Aznaouridis K., **Vrachatis D.**, Moldovan C., Thomopoulou S., Dima I., Milkas A., Tousoulis D., Stefanadis C.. **Troponin levels after TAVI are related to the development of distinct electrocardiographic changes.** *Int J Cardiol.* 2013 Jul 31;167(2):606-8.

14. Vavuranakis M, Kariori M, Kalogeras K, **Vrachatis D**, Moldovan C, Tousoulis D, Stefanadis C. **Refractory angina pectoris: Lessons from the past and current perspectives.** *Curr Pharm Des.* 2013;19(9):1658-72.

15. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, **Vrachatis D**, Papaioannou TG, Tzamouranis D, Blacher J, Safar ME, Sfikakis P, Stergiou GS. **Feasibility and Reproducibility of Noninvasive 24-h Ambulatory Aortic Blood Pressure Monitoring With a Brachial Cuff-Based Oscillometric Device.** *Am J Hypertens.* 2012 Aug;25(8):876-82.

16. **Vrachatis D.A.**, Papadopoulos A. . **Primary Health Care in Greece: Current Data and Perspectives (in Greek).** *Nosileftiki* 2012, 51(1):10-17.

17. Vavuranakis M, **Vrachatis DA**, Boudoulas H, Papaioannou

TG, Moldovan C, Kariori MG, Kalogeras KI, Pietri PG, Tentolouris C, Stefanadis C. **Effect of transcatheter aortic valve implantation on the ascending aorta's elasticity.** *Clin Res Cardiol.* 2012 Nov;101(11):895-9.

18. Vavuranakis M, Kariori M, Kalogeras K, Vrachatis D, Moldovan C, Tousoulis D, Stefanadis C. **Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases.** *Curr Med Chem.* 2012;19(16):2485-96.

19. Vavuranakis M, Kalogeras KI, Vrachatis DA, Kariori MG, Moldovan C, Stefanadis C. **CoreValve deployment during cardiopulmonary resuscitation without angiographic injections guidance. An additional capability of Accutrak system?** *Int J Cardiol* (2012) Jul 12;158(2):e26-8. Epub 2011 Nov 9.

20. Katsarou O, Vavuranakis M, Vrachatis DA. **Coronary Artery Aneurysm can occur in Drug Eluting Stents. Is plaque composition important?** *Hellenic J Cardiol.* 2011 Nov;52(6):538-40.

21. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Papaioannou TG, Archontakis S, Kalogeras KI, Kariori MG, Gafou A, Moldovan C, Tzamalīs P, Stefanadis C. **Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing an Unexpectedly Delayed Primary Percutaneous Coronary Intervention.** *Circ J.* 2011 Aug 25;75(9):2105-12. Epub Jun 28.

22. M. Vavuranakis, V. Voudris, D.A. Vrachatis, S. Thomopoulou, K. Toutouzas, G. Karavolias, I. Tolios, E. Sbarouni, G. Lazaros, C. Chrysohoou, M. Khoury, S. Brili, M. Balanika, C. Moldovan, C. Stefanadis. **Transcatheter Aortic Valve Implantation, Patient**



**Selection Process and Procedure: Two Centres' Experience of the Intervention Without General Anaesthesia.** *Hellenic J Cardiol.* 2010 Nov-Dec;51(6):492-00.

23. George Lazaros, Manolis Vavuranakis, Dimitrios A. Vrachatis, Christodoulos Stefanadis. **A 53-year-old female with transient ischemic attacks.** *Chest.* October 2010 138:1004-1009.

24. Vavuranakis M., Vrachatis D., Toutouzas K., Economopoulos G., Kalogeras K., Stefanadis C. **Successful Percutaneous Aortic Valve Implantation via a stenotic Left Subclavian Artery Access.** *Heart Vessels.* 2010 Jul;25(4):359-62.

25. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Filis K, Stefanadis C. **Trans-catheter aortic-valve implantation by the subclavian approach complicated with vessel dissection and transient left-arm paralysis.** *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Jan;39(1):127-9.

26. Vavuranakis M, Vrachatis D, Stefanadis C. **CoreValve Aortic Bioprosthesis: Repositioning Techniques.** *J Am Coll Cardiol Intv* 2010 3: 565.

27. Vavouranakis M, Vrachatis DA, Toutouzas KP, Chrysohoou C, Stefanadis C. **“Bail out” procedures for malpositioning of aortic valve prosthesis (CoreValve).** *Int J Cardiol.* 2010 Nov 5;145(1):154-5.

Δημοσιεύσεις σε ελληνικά επιστημονικά περιοδικά: 5

1. Βραχάτης Δ., Βαβουρανάκης Ε. Διαδερμική αντιμετώπιση στένωσης αορτικής βαλβίδας: πρόσφατες εξελίξεις. *Καρδιολογική Γνώμη* 2013 8 (2): 181 - 189
2. Βραχάτης Δ., Βαβουρανάκης Ε. Δομικά Καρδιακά Νοσήματα: Διακαθετηριακή Προσέγγιση. *Heart Vessels & Brain*, 2013 (Ιούλιος - Σεπτέμβριος): 33-41.
3. Βραχάτης Δ., Μώρης Δ., Βλαχόπουλος Χ., Παπαϊωάννου Θ., Πρωτογέρου Α. Η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στο φαινόμενο της «ενίσχυσης της πίεσης παλμού». *Αρτηριακή Υπέρταση*, 21, 1-3: 11 - 20, 2012.
4. Κατσαρού Ο., Βαβουρανάκης Ε., Βραχάτης Δ.Α., Στεφανάδης Χ. Ανεύρυσμα Στεφανιαίων Αγγείων Εντός του DES: Έχει Σημασία η Σύσταση της Αθηρωματικής Πλάκας;. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2011, 52: 114-116.
5. Βραχάτης Δ.Α., Βαβουρανάκης Ε. Διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας: νεώτερα στοιχεία. *Καρδιολογική Γνώμη* (2011) 6 (1):35-40.

## Συμμετοχή σε ελληνικά επιστημονικά συγγράμματα: 5

1. Δρανδάκης Σ., Βραχάτης Δ., Καλλιακμάνης Α.. *Οροί για Δήγματα Φιδιών, Σκορπιών και Αραχνών*. Σελ. 1044-1049, Κεφ 10. Κλινική Τοξικολογία. Στο «Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Ειδικές Θεραπείες» - 16ο Θεματικό Συνέδριο (2013), Κλινική Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ. ISBN: 978-618-50840-1-1.
2. Μονλτοβάν Κ., Βραχάτης Δ., Βαβουρανάκης Ε. . *Επεμβατική Καρδιολογία πέραν της Στεφανιαίας Νόσου*. Σελ. 315-325. Στο «Καρδιολογικά Θέματα 2010» – Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Ιπποκρατείου Νοσοκομείου – Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
3. Βραχάτης Δ., Τζαμαλής Π., Βαβουρανάκης Ε. *Διαδερμική Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας: Σύγχρονα Δεδομένα*, Σελ. 173-179. Στο « Καρδιολογικά Θέματα 2009» – Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Ιπποκρατείου Νοσοκομείου – Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
4. Δευτεραίος Σ., Βραχάτης Δ., Βραχάτης Α. *Μυοκαρδιακή Γέφυρα και Ενδοστεφανιαίο Υπερηχογράφημα. Κεφάλαιο 14*. Σελ 129-134. Στο «Το Ενδοστεφανιαίο Υπερηχογράφημα στην Επεμβατική Καρδιολογία», ISBN: 978-960-7875-43-3. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος, 2009.
5. Βραχάτης Δ., Βαβουρανάκης Ε. *Διαδερμική Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας: Σύγχρονα Δεδομένα*, Σελ. 176-180. Στο « Καρδιολογικά Θέματα 2008» – Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Ιπποκρατείου Νοσοκομείου – Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.

## Εκπαιδευτικό Έργο

1. Κατά τα ακαδημαϊκά έτη 2012-2013 και 2013-2014, ως ειδικευόμενος παθολογίας, συμμετείχα στο πρόγραμμα διδασκαλίας των φοιτητών του τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στα πλαίσια της άσκησης τους στην παθολογία στο Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι» (Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δ/ντης Επίκουρος Καθηγητής Ελευσινιώτης Ιωάννης). Συγκεκριμένα δίδαξα στους φοιτητές τα εξής θέματα: «Κλινική Εξέταση Καρδιάς και Αγγείων» και «Βασικές Αρχές ΗΚΓ».

2. Δημήτριος Βραχάτης, Εμμανουήλ Βαβουρανάκης, Χριστόδουλος Στεφανάδης. Παρουσίαση Ενδιαφέροντος Περιστατικού (Σοβαρή Συμπτωματική Αορτική Στένωση προς Διαδερμική Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας). Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Α' Καρδιολογικής Κλινικής - Κοινή Συνεδρίαση Καρδιολόγων και Καρδιοχειρουργών Ιπποκρατείου Γ.Ν.Α. 12 Οκτωβρίου 2009, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α., Αθήνα. (ως Διδακτορικός Φοιτητής)

### Κριτής (Reviewer) σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά

1. Catheterization and Cardiovascular Interventions. Edited By: Steven R. Bailey. ISSN: 1522-726X.
2. Journal of International Medical Research. Edited By: Lader MH. SAGE. ISSN: 0300-0605.
3. Current Pharmaceutical Design. Edited by: Dr. William A. Banks; Executive Editor Dr. Papaioannou TG. Bentham Science. ISSN: 1381-6128.

### Προσκεκλημένος Ομιλητής σε Διεθνή Συνέδρια

"Transcatheter aortic valve implantation: clinical and engineering aspects" in the "Session by the members of the Hellenic Section of the Balkan Medical Union" - **CARDIO-TECH 2014** International Meeting on Cardiovascular Engineering and Technology (joined meeting with the International Congress CardioAthena 2014), 5 April 2014, Athens, Greece.

### Συμμετοχή στην οργάνωση συνεδρίων

Συμμετοχή στην οργανωτική και στην επιστημονική επιτροπή του **CARDIO-TECH 2014** International Meeting on Cardiovascular Engineering and Technology (joined meeting with the International Congress CardioAthena 2014), 5 April 2014, Athens, Greece.

## Παρακολούθηση Διεθνών & Ελληνικών συνεδρίων

Από το 2004 και μέχρι σήμερα παρακολούθησα 24 συνέδρια που αντιστοιχούν σε σύνολο 235 μονάδων συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης (CME).

### Ανακοινώσεις σε συνέδρια στο εξωτερικό

#### Σύνολο 57

Προφορικές ανακοινώσεις: 10

Αναρτημένες ανακοινώσεις: 47

*εκ των οποίων 42 δημοσιεύθηκαν σε συμπληρωματική έκδοση περιοδικού.*

### Ανακοινώσεις σε συνέδρια στην Ελλάδα

#### Σύνολο 65

Προφορικές ανακοινώσεις: 16

Αναρτημένες ανακοινώσεις: 49

*εκ των οποίων 30 δημοσιεύθηκαν σε συμπληρωματική έκδοση περιοδικού.*

## Διακρίσεις - Βραβεία

- 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης - Αντιθρομβωτικής Αγωγής (Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή), Αθήνα, Ελλάδα, 12-13 Απριλίου 2013. Βραβείο Καλύτερης Εργασίας. Κ. Καλογεράς, Ε. Βαβουρανάκης, Ν.Δαγρές, Μ. Καριώρη, Δ. Βραχάτης, Ε. Κόκκου, Κ. Μόλντοβαν, Κ., Ρ. Κατσαρού, Κ. Αζναουρίδης, Χ. Στεφανάδης. «Συσχέτιση της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη με την επιτευχθείσα μυοκαρδιακή αιμάτωση και τα μακροχρόνια κλινικά συμβάματα σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε "καθυστερημένη" πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία επέμβαση για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρσπωση του ST. »
- 30ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2009. Γ' Βραβείο – Νέων Ερευνητών. Ηλίας Α. Σανίδας, Εμμανουήλ Βαβουρανάκης, Κωνσταντίνος Ι. Καλογεράς, Θεόδωρος Γ. Παπαϊωάννου, Δημήτριος Α. Βραχάτης, Σοφία Βαϊνά, Χριστόδουλος Στεφανάδης. «Σχέση της υπολειπόμενης δραστικότητας των αιμοπεταλίων, μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη, με το ενδοστεφανιαίο αθηρωματικό φορτίο και τη μυοκαρδιακή νέκρωση σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση».
- 2003. Βραβείο Εμπορικής Τραπεζής της Ελλάδος για την εισαγωγή μου στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών 3ος κατά σειρά μετά από Πανελλήνιες Εξετάσεις.
- 2002. Υποτροφία από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.) για την εισαγωγή μου στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού &

Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών 3ος κατά σειρά μετά από Πανελλήνιες Εξετάσεις.

- **2001.** Συμμετοχή έπειτα από διαδοχικές επιτυχείς εξετάσεις («Θαλής» και «Ευκλείδης») στην **18η Εθνική Μαθηματική Ολυμπιάδα «Αρχιμήδης»** της Ελληνικής Μαθηματικής Εταιρείας.
- **2000.** Συμμετοχή έπειτα από εξετάσεις στο πρόγραμμα «**Euroscola**» της ΕΕ για την γνωριμία νέων από όλη την Ευρώπη με το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο.



## Πρόλογος

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Καρδιολογική Κλινική και στο ομώνυμο Αιμοδυναμικό (Καρδιολογικό) Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

Αντικείμενο της έρευνας ήταν η επίδραση της διακαθετηριακής τοποθέτησης βιοπροσδετικής αορτικής βαλβίδας στις μηχανικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής σε ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή στένωση αορτής. Το ερέθισμα για την διεξαγωγή της παρούσας μελέτης ήταν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που υποδείκνυαν την παροδική επιδείνωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής μετά από χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι οι ελαστικές ιδιότητες της αορτής αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και θνησιμότητας. Ως εκ τούτου, η μεταβολή των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής μετά την επέμβαση, τόσο άμεσα όσο και μεσοπρόθεσμα, αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό ερώτημα το οποίο διερευνήθηκε ενδελεχώς.

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς την καθοριστική συμβολή του Καθηγητή Χριστόδουλου Στεφανάδη, πρωτοπόρου στην έρευνα της ελαστικότητας των αγγείων, τόσο κλινικά όσο και ερευνητικά με την επινόηση ειδικού καθετήρα επεμβατικής μέτρησης της διαμέτρου της αορτής για την μέτρηση της αορτικής διατασιμότητας καθώς και με μελέτες σε πειραματόζωα, καταδεικνύοντας το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα των διαταραχών της αγγειακής ελαστικότητας. Τα αποτελέσματα των πρώτων αυτών μελετών

σηματοδότησαν μια αδιάκοπη, ερευνητική και κλινική πορεία που καδιέρωσαν την Α' Καρδιολογική Κλινική εκ των προτοπόρων στην Καρδιαγγειακή έρευνα τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό.

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί και εφαρμόζεται στην Α' Καρδιολογική κλινική πρόγραμμα διακαθετηριακής αντιμετώπισης και παρακολούθησης δομικών καρδιακών νοσημάτων. Ήδη από τη δεκαετία του 1990 ο Καθηγητής Χριστόδουλος Στεφανάδης επινόησε ειδικό καθετήρα για την αναίμακτη ανάδρομη βαλβιδοπλαστική της μιτροειδούς βαλβίδας, ενώ παράλληλα εφήρμοσε ένα ευρύ φάσμα διακαθετηριακών καρδιαγγειακών επεμβάσεων. Πλέον πρόσφατη, είναι η επιτυχής εφαρμογή διακαθετηριακής εμφύτευσης βιοπροσδετικής αορτικής βαλβίδας σε μεγάλο αριθμό ασθενών γεγονός που επέτρεψε την υλοποίηση της παρούσας μελέτης.

Στο σημείο αυτό, Θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής και κυρίως στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικές επιτροπής.

Ιδιαιτέρως ευχαριστώ τον Καθηγητή Χριστόδουλο Στεφανάδη για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου κατά την ανάθεση του θέματος της διδακτορικής διατριβής, κάνοντας μου την τιμή να αποτελέσω μέλος της οικογένειας της Α' Καρδιολογικής Κλινικής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Αναπληρωτή Καθηγητή Κωνσταντίνο Τεντολούρη για την συνεργασία και στήριξη σε κάθε στάδιο εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δάσκαλο μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Εμμανουήλ Βαβουρανάκη, για τη μακρόχρονη εκπαίδευση που μου παρείχε μέχρι σήμερα. Ακούραστος κλινικός και επεμβατικός καρδιολόγος, ανήσυχο ερευνητικό πνεύμα αποτελεί για εμένα πρότυπο εφαρμογής των αρχών της ιατρικής ηθικής, της

επιστημονικής έρευνας, της μεθοδικότητας και της επιμονής στην ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών στους ασθενείς.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Δάσκαλο μου, Επίκουρο Καθηγητή Θοδωρή Παπαϊωάννου, για την αδιάκοπη εκπαίδευση που μου παρείχε σε θέματα βιοϊατρικής τεχνολογίας, μηχανικής του κυκλοφορικού συστήματος και επεξεργασίας βιοϊατρικών δεδομένων καθώς και για τις εμπειριστατωμένες συμβουλές του και την καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Υπήρξε υπόδειγμα μεθοδικότητας, υπευθυνότητας και επιστημονικού ήθους, συμβάλλοντας καθοριστικά στην επιστημονική μου πρόοδο.

Ευχαριστώ θερμώς τις καρδιολόγους Κάρμεν Μολντοβάν και Παναγιώτα Πιέτρη, καθώς και τους ειδικευόμενους ιατρούς Μαρία Καριώρη, Κωνσταντίνο Καλογερά και Ουράνια Κατσαρού για την πολύτιμη υποστήριξη και τη βοήθεια που παρείχαν στα διάφορα στάδια της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Τέλος ευχαριστώ το νοσηλευτικό και τεχνικό προσωπικό της Α' Καρδιολογικής Κλινικής, του ομώνυμου Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου και της Μονάδας Εμφραγμάτων για την άψογη και αδιάκοπη συνεργασία τους.

## Περίληψη στην Ελληνική

**Εισαγωγή:** Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει μία παροδική επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων της αορτής μετά από χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (ή ρίζας) (ΑΒ). Η αορτική ελαστικότητα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και θνησιμότητας. **Στόχος:** Να διερευνηθεί η επίδραση της διακαθετηριακής εμφύτευσης ΑΒ στην ελαστικότητα της αορτής. **Μέθοδος:** Η αορτική ελαστικότητα εκτιμήθηκε μη επεμβατικά (υπερηχογραφικά) πριν, 7 ημέρες και 1 μήνα μετεπεμβατικά. Οι αορτικές ελαστικές ιδιότητες μελετήθηκαν, επίσης, με επεμβατικό τρόπο (αγγειογραφικά) σε δύο επίπεδα (3 και 6 cm ύπερθεν της ΑΒ) αμέσως πριν και αμέσως μετά την επέμβαση. **Αποτελέσματα:** Μελετήθηκαν 30 ασθενείς (47% άνδρες) μέσης ηλικίας  $79,9 \pm 4,7$  ετών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των δεικτών ελαστικότητας που υπολογίστηκαν μετά την επέμβαση (αορτική διατασιμότητα, αορτική ενδοτικότητα, δείκτης αορτικής σκληρίας). Συγκεκριμένα, η αορτική διατασιμότητα παρέμεινε αμετάβλητη τόσο κατά την υπερηχογραφική αξιολόγηση: από  $1,89 \pm 1,11$  (αρχικά), σε  $2,05 \pm 1,50$  (7 ημέρες μετά) και  $1,84 \pm 1,34 \text{ cm}^2/(\text{dynes} \cdot 10^6)$  (1 μήνα μετά) -  $p=0,497$ , όσο και κατά την αγγειογραφική αξιολόγηση. Ειδικότερα, στο επίπεδο των 3 cm ύπερθεν της ΑΒ, η αορτική διατασιμότητα παρέμεινε αμετάβλητη από  $0,88 \pm 0,44$  (αμέσως πριν) σε  $0,82 \pm 0,47 \text{ cm}^2/(\text{dynes} \cdot 10^6)$  (αμέσως μετά την επέμβαση),  $p=0,637$ . Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα για το επίπεδο των 6 cm ύπερθεν της ΑΒ. **Συμπέρασμα:** Η διακαθετηριακή εμφύτευση ΑΒ δεν επιδρά στις μηχανικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής κατά την βραχυπρόθεσμη μετεπεμβατική περίοδο (1 μήνας).

## Περίληψη στην Αγγλική (Abstract)

**Introduction:** Mechanical aortic properties have been shown to transiently deteriorate in the early post-operative after surgical interventions in the aortic valve (or root) replacement. Aortic stiffness is an independent predictor of cardiovascular risk and mortality. **Aim:** To evaluate the effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) on ascending aorta's elasticity. **Methods:** Aortic stiffness indices were measured non-invasively (echocardiographically) at baseline, 7 days and 1 month post TAVI and invasively (angiographically) acutely pre- and post- TAVI. Invasive evaluation was conducted for two levels of the ascending aorta (3 cm and 6 cm above aortic valve). **Results:** A total of 30 patients (47% males) were studied with a mean age of  $79.9 \pm 4.7$  years. No significant changes in aortic stiffness indices (aortic distensibility, aortic compliance, aortic stiffness index) were observed. In particular, aortic distensibility remained unchanged post-TAVI as evaluated both non-invasively (from  $1.89 \pm 1.11$  at baseline, to  $2.05 \pm 1.50$  at 7 days post-TAVI, to  $1.84 \pm 1.34$   $\text{cm}^2/(\text{dynes} \cdot 10^6)$ ;  $p=0.497$ ) and invasively (at the 3 cm above aortic valve level: from  $0.88 \pm 0.44$  pre- to  $0.82 \pm 0.47$   $\text{cm}^2/(\text{dynes} \cdot 10^6)$  post- TAVI,  $p=0.637$ ). Results were similar at the 6 cm above aortic valve level. **Conclusion:** TAVI has no effect on mechanical properties of the ascending aorta in the early post-operative period (up to 1 month).

## I. Γενικό Μέρος

### *I. Μηχανικές Ιδιότητες Αορτής*

#### 1.1 Γενικά Ανατομικά Στοιχεία

Η καρδιά επικοινωνεί με την αρτηριακή συστηματική κυκλοφορία δια μέσω του αορτικού στομίου. Το αορτικό στόμιο φράσσεται από την αορτική βαλβίδα. Στην αορτική βαλβίδα «συνδέεται» η αορτή, το μεγαλύτερο αρτηριακό στέλεχος του ανθρωπίνου σώματος. Η αορτή διακρίνεται (με φορά απομάκρυνσης από την αορτική βαλβίδα) στην ανιούσα αορτή, στο αορτικό τόξο, στην κατιούσα αορτή (ως αυτό το σημείο περιγράφεται και ως θωρακική αορτή) και στην κοιλιακή αορτή. Από την αορτή εκφύονται οι κύριοι αρτηριακοί κλάδοι που αιματώνουν το ανθρώπινο σώμα. (1).

##### 1.1.1 Αορτική Βαλβίδα

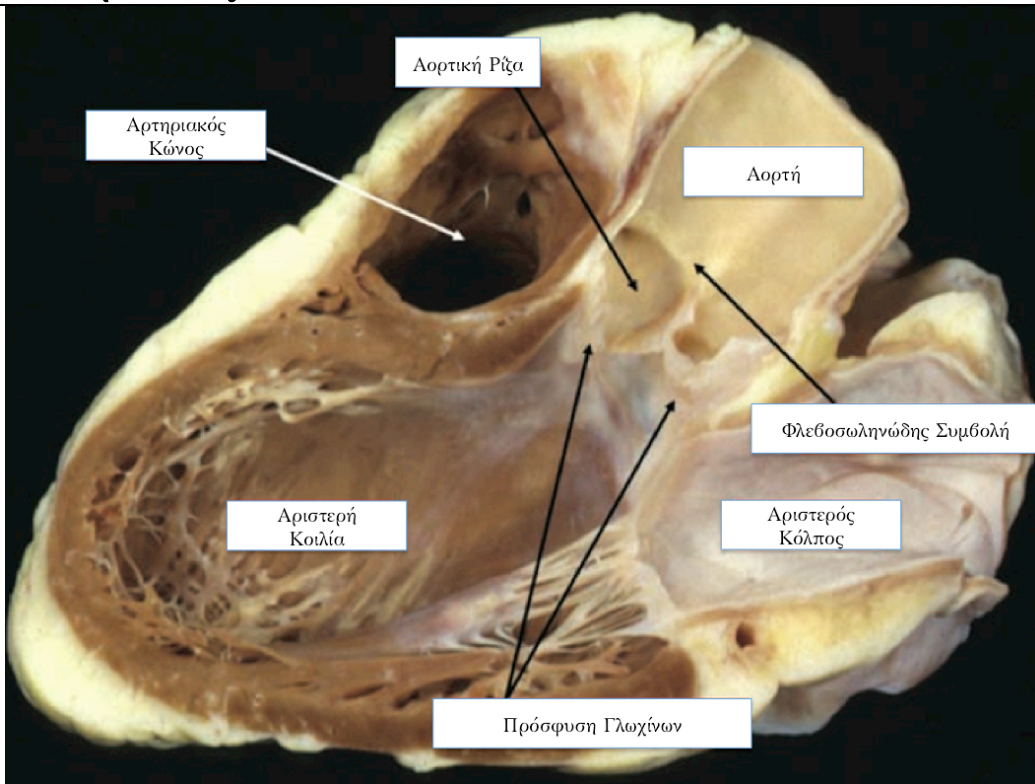
Η αορτική βαλβίδα βρίσκεται εντός του αορτικού δακτυλίου, ο οποίος αποτελεί τμήμα του ινώδους σκελετού της καρδιάς, και αποτελεί όριο με το κοιλιακό μυοκάρδιο. Τα διάφορα στοιχεία του βαλβιδικού μηχανισμού και των υποστηρικτικών δομών αυτού έρχονται σε επαφή και με τις τέσσερις καρδιακές κοιλότητες, καθώς η αορτική ρίζα βρίσκεται τοπογραφικά στο κέντρο της καρδιάς (Εικόνα 1). Ως αορτική ρίζα νοείται η περιοχή από τη πρόσφυση των γλωχίνων της αορτικής βαλβίδας στο βασικό τμήμα εντός της αριστερής κοιλίας έως και την πρόσφυση αυτών περιφερικά στο επίπεδο της φλεβοσωληνώδους

συμβολής (sinotubular junction). Η αορτική βαλβίδα αποτελείται από τρεις μηννοειδείς γλωχίνες. Αντίστοιχα προς αυτές και σε συνοχή με το τοίχωμα της ανιούσας αορτής σχηματίζονται οι αορτικοί κόλποι ή κόλποι του Valsava (αριστερός, δεξιός, μη στεφανιαίος) από τους οποίους εκφύονται οι σύστοιχες στεφανιαίες αρτηρίες. (1,2).

---

**Εικόνα 1. Ανατομικό παρασκεύασμα καρδιάς (διατομή κατά τον επιμήκη άξονα).**

---



---

*Τροποποιημένη από (2).*

---

### 1.1.2 Δομή Αορτής

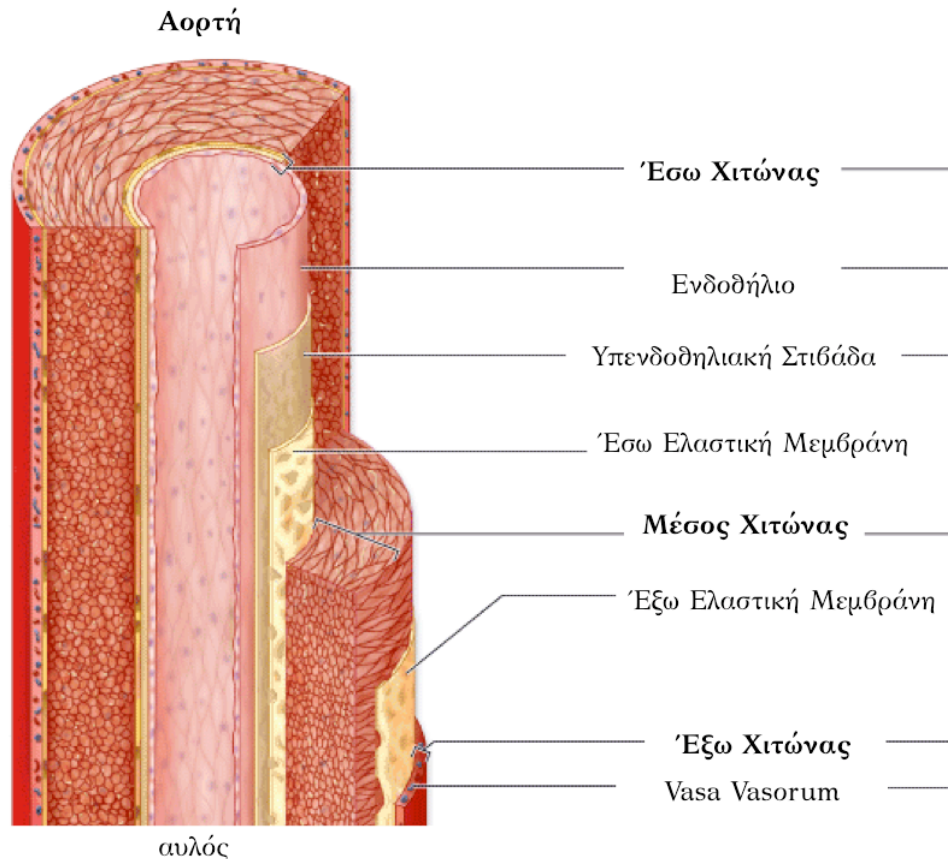
Η ανιούσα αορτή εκτείνεται από την αορτική ρίζα μέχρι περίπου το ύψος της στερνικής γωνίας, όπου μεταπίπτει στο αορτικό τόξο το οποίο εκτείνεται έως περίπου την πρόσφυση του αρτηριακού συνδέσμου, όπου μεταπίπτει στην κατιούσα αορτή. Μετά τη διέλευση της κατιούσας

αορτής από το αορτικό τρήμα του διαφράγματος, αναφέρεται ως κοιλιακή αορτή η οποία και εκτείνεται έως το διχασμό της στις λαγόνιες αρτηρίες (1).

---

**Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση τοιχώματος αορτής.**

---



---

*Τροποποιημένη από (3).*

---

Η αορτή ανήκει στις ελαστικού τύπου αρτηρίες. Στο τοίχωμα της (Εικόνα 2), διακρίνονται από έσω (αυλός) προς τα έξω οι τρεις διακριτές δομές: ο έσω (intima), ο μέσος (media) και ο έξω (adventitia) χιτώνας. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από μία στρώση επιπεδωμένων επιθηλιακών κυττάρων, η οποία καλείται ενδοθήλιο, και υποστηρίζεται από βασική μεμβράνη και κολλαγονώδη ιστό πλούσιο σε ελασίνη διατεταγμένη τόσο υπό τη μορφή ινών όσο και υπό τη μορφή μη συνεχών στοιχείων - το απώτερο τμήμα του έσω χιτώνα, που τον διαχωρίζει από τον μέσο χιτώνα



καλείται έσω ελαστική μεμβράνη. Ο μέσος χιτώνας είναι ιδιαίτερα ευρύς και διακρίνεται από μεγάλη ελαστικότητα, αποτελείται από συγκεντρικά στρώματα ελικοειδώς διατεταγμένων λείων μυϊκών κυττάρων. Μεταξύ των μυϊκών κυττάρων παρεμβάλλονται ελαστικές ίνες, ελαστίνη, κολλαγόνο τύπου III, πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες - οι οποίες αποτελούν προϊόντα αυτών. Ο μέσος χιτώνας διαχωρίζεται από τον έξω χιτώνα με την έξω ελαστική μεμβράνη. Ο έξω χιτώνας αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I και ελαστικές ίνες. Για την οξυγόνωση και μεταφορά θρεπτικών συστατικών των χιτώνων αυτών, σε μεγάλα αγγεία όπως η αορτή, δεν αρκεί η διάχυση ουσιών διαμέσω της αιματικής ροής του αυλού, αλλά υπάρχει ένα δίκτυο αγγείων των αγγείων (*vasa vasorum* - περιλαμβάνουν αρτηριόλια, τριχοειδή, φλεβίδια) τα οποία βρίσκονται στον έξω χιτώνα και στο έξω τμήμα του μέσου χιτώνα. Η νεύρωση της αορτής πραγματοποιείται μέσω δικτύου αμύελων συμπαθητικών ινών. (3,4).

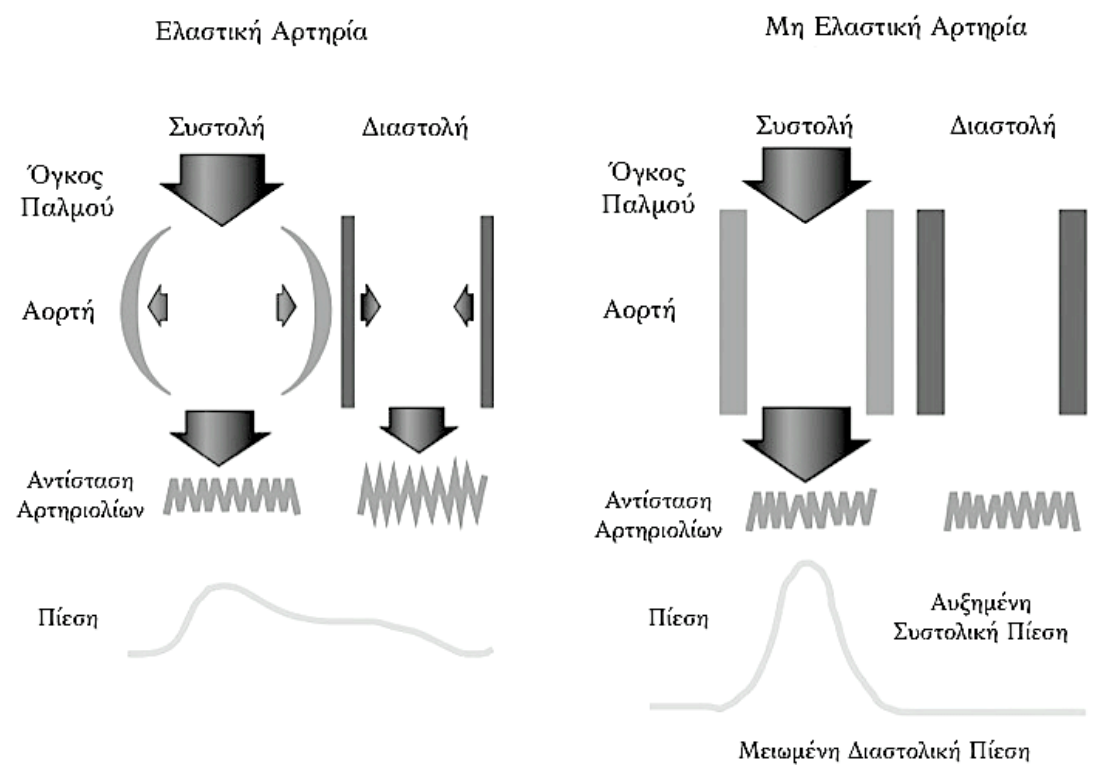
## 1.2 Ορισμοί - Μέθοδοι Μέτρησης

### 1.2.1 Ορισμοί

Η καρδιά κατά τη διάρκεια μίας συστολής εξωθεί στο αρτηριακό δίκτυο ποσότητα αίματος που ονομάζεται όγκος παλμού. Το αρτηριακό δίκτυο, μέσω της αορτής, υποδέχεται τον όγκο παλμού υπό τη μορφή ενός κύματος πίεσης και το διαχειρίζεται όχι ως απλός δίαυλος, αλλά επιτελώντας μία σύνθετη λειτουργία που σκοπό έχει να εξασφαλίσει την κατά το δυνατόν ομαλή αιματική ροή προς τα όργανα στόχους καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (5). Για να επιτευχθεί αυτό, τμήμα του όγκου παλμού «αποθηκεύεται» εντός των τμημάτων του

αρτηριακού δικτύου (διαμέσω της διάταξης αυτού) που βρίσκεται εγγύτερα στην καρδιά, το οποίο και διοχετεύεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της διαστολικής φάσης της αριστερής κοιλίας προς την περιφέρεια (Εικόνα 3).

**Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση «διαχείρισης» του όγκου παλμού από την αορτή.**



*Τροποποιημένη από (5)*

Συνεπεία των ανωτέρω, το προωδούμενο δια μέσω των αρτηριών κύμα πίεσης («σφυγμικό κύμα») δεν έχει σταθερή μορφή σε κάθε σημείο του αρτηριακού δένδρου αλλά αποτελεί τη συνισταμένη του αρχικού κύματος πίεσης με τα ανακλώμενα κύματα που (ήδη) δημιουργήθηκαν και επιστρέφουν. Τη λειτουργία αυτή το αρτηριακό δίκτυο κατορθώνει να την επιτελέσει λόγω των ιδιαίτερων μηχανικών του ιδιοτήτων («αρτηριακή ελαστικότητα» ή «αρτηριακή σκληρία»).

Για την κατανόηση της κλινικής σημασίας της αρτηριακής ελαστικότητας θα πρέπει να επισημανθούν τα εξής (6): Πρώτον, όπως ήδη αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, οι αρτηρίες αποτελούνται από επιμέρους συστατικά (λείες μυϊκές ίνες, ελασίνη, κολλαγόνο κ.α.) των οποίων οι επί μέρους μηχανικές ιδιότητες είναι διαφορετικές, επιπλέον η αναλογία των συστατικών αυτών μεταβάλλεται κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Δεύτερον, λόγω της ύπαρξης προσανατολισμένων μυϊκών ινών εντός του κυτταρικού τοιχώματος, αυτό συμπεριφέρεται ανισότροπα. Αυτό σημαίνει ότι η παραμόρφωσή του δεν εξαρτάται μόνο από τη δύναμη η οποία την προκαλεί αλλά και από την κατεύθυνση με την οποία αυτή ασκείται. Έτσι η επιμήκης εκτατότητα των αρτηριών διαφέρει από την ακτινική. Τέλος, η παραμόρφωση του αρτηριακού τοιχώματος δεν εξαρτάται μόνον από το μέγεθος της τάσης που ασκείται, αλλά και από τον ρυθμό που αυτή ασκείται - ιδιότητα η οποία ονομάζεται «ιζωδοελαστικότητα».

Αυτή η σύνθετη λειτουργία είναι δύσκολο να εκφρασθεί από ένα και μόνο δείκτη, για το λόγο αυτό έχει επινοηθεί σειρά δεικτών και εννοιών που εκφράζουν διαφορετικές εκφάνσεις των μηχανικών ιδιοτήτων των αρτηριών. Ως ενδοτικότητα (compliance) μίας διατάσιμης αρτηρίας ορίζεται ο λόγος της αύξησης του όγκου αυτής προς την αύξηση της πίεσης που προκάλεσε τη μεταβολή αυτή και εκφράζει την ικανότητα του αγγείου να «αποθηκεύει» αίμα. Ως διατασιμότητα (distensibility) μίας αρτηρίας ορίζεται ο λόγος της αύξησης του όγκου αυτής προς την αύξηση της πίεσης που προκάλεσε τη μεταβολή αυτή επί τον αρχικό όγκο της αρτηρίας. Προκύπτει, λοιπόν, ότι η ενδοτικότητα, σε αντίθεση με τη διατασιμότητα, δεν προσφέρεται για τη σύγκριση των ιδιοτήτων αγγείων διαφορετικών διαστάσεων. (7). Τέλος, για την αποφυγή σύγχυσης, σημειώνεται ότι ο όρος «αρτηριακή

σκληρία» εκφράζει γενικά τις μηχανικές αρτηριακές ιδιότητες και δεν αναφέρεται σε κάποιο συγκεκριμένο δείκτη. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει επικρατήσει έναντι του όρου «compliance» διότι ο τελευταίος λατινικός όρος έχει διττή σημασία ως «ενδοτικότητα» αλλά και «συμμόρφωση (λ.χ. στη φαρμακευτική αγωγή)».

### 1.2.2 Μέθοδοι Μέτρησης

Ακολούθως, θα περιγραφούν συνοπτικά οι βασικές μέθοδοι μέτρησης των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών βάσει της «τοπογραφίας της μέτρησης»: α) σε επίπεδο συστηματικής κυκλοφορίας, β) σε επίπεδο τμήματος ενδιαφέροντος, ή γ) σε τοπικό επίπεδο.

Η εκτίμηση της ελαστικότητας των αρτηριών *στο σύνολο του αρτηριακού δένδρου* δεν μπορεί να γίνει με άμεσο τρόπο, παρά μόνο έμμεσα με τη χρήση κατάλληλων θεωρητικών μοντέλων (8). Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί η λειτουργική και ανατομική ετερογένεια των μηχανικών ιδιοτήτων κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου (5,9).

Η εκτίμηση της αρτηριακής ελαστικότητας σε *επίπεδο τμήματος του αρτηριακού δένδρου* μπορεί να γίνει στο επίπεδο θωρακικής και κοιλιακής αορτής και σε επιμέρους τμήματα, όπως τις καρωτίδες αρτηρίες ή το αγγειακό δίκτυο των άνω ή κάτω άκρων. Η πιο διαδεδομένη και αποδεκτή μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής ελαστικότητας σε επίπεδο τμήματος του αρτηριακού δένδρου είναι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV). Μείωση της αρτηριακής ελαστικότητας συνεπάγεται ταχύτερη μετάδοση του σφυγμικού κύματος και το αντίθετο, έτσι η PWV χρησιμοποιείται ως

ένας έμμεσος δείκτης για αυτήν. Απλουστευτικά, η μέθοδος υπολογισμού της PWV στηρίζεται στην καταγραφή της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος σε δύο αντιδιαμετρικά σημεία του υπό μελέτη τμήματος του αρτηριακού δικτύου. Ο χρόνος μετάδοσης ( $\Delta t$ ) του σφυγμικού κύματος μετράται μεταξύ δύο αρτηριακών θέσεων απευθείας (επί ταυτόχρονης μέτρησης στα δύο σημεία) ή υπολογίζεται μέσω αναγωγών με τη βοήθεια παράλληλης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής (στην περίπτωση που η μέτρηση στα δύο σημεία γίνεται διαδοχικά εντός μικρού διαστήματος). Η απόσταση που διένυσε το σφυγμικό κύμα εξισώνεται, κατά συνθήκη, με την επιφανειακή απόσταση ( $D$ ) μεταξύ των δύο σημείων αναφοράς. Έτσι, η PWV ισούται με το προϊόν της διαίρεσης  $D$  προς  $\Delta t$ . (10,11). Ο υπολογισμός της PWV μπορεί να γίνει για αρκετά διαφορετικά τμήματα του αρτηριακού δένδρου π.χ. μεταξύ καρωτίδας και κερκιδικής αρτηρίας ή μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας (cfPWV ή aPWV). Η τελευταία, aPWV, εκφράζει την αορτική σκληρία και χρησιμοποιείται ως εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας (10). Μάλιστα, τα διαθέσιμα δεδομένα συγκλίνουν στο ότι σύντομα θα αναγνωριστεί ως σύγχρονος βιοδείκτης για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην κλινική πράξη (12).

Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας **σε τοπικό επίπεδο** μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο με επεμβατικές όσο και με μη επεμβατικές τεχνικές. Σε αυτή την περίπτωση για την εκτίμηση της αρτηριακής ελαστικότητας μετρώνται κατά τη συστολική και τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου η διάμετρος των αρτηριών και η πίεση εντός αυτών. Η χρήση επεμβατικών τεχνικών αποτελεί τη μόνη μέθοδο κατά την οποία: α) όλες οι παράμετροι μετρώνται απευθείας χωρίς τη χρήση αναγωγών και β) όλες οι παράμετροι μετρώνται στο ίδιο επίπεδο.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μέθοδος που αναπτύχθηκε από τον Καθηγητή Χ. Στεφανάδη (13) κατά την οποία μετρώνται ταυτόχρονα και στο ίδιο σημείο η διάμετρος της αορτής και η αορτική πίεση. Η αορτική διάμετρος μετράται μέσω καθετήρα ειδικής κατασκευής σχήματος «Υ» με εγκατεστημένους πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους στα άκρα του τα οποία και έρχονται σε επαφή με το τοίχωμα της αορτής. Η αορτική πίεση μετράται με χρήση ειδικού καθετήρα και μορφομετατροπέα. Τα δεδομένα που προκύπτουν, ύστερα από επεξεργασία σε υπολογιστική μονάδα, συνδυάζονται σε καμπύλη πίεσης - διαμέτρου. Διαφορετική εκδοχή της μεθόδου αυτής, είναι η μέτρηση των αορτικών διαμέτρων με τη χρήση δισδιάστατων αγγειογραφικών εικόνων μετά από έγχυση σκιαγραφικού και η ταυτόχρονη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο υπό μελέτη σημείο με χρήση καθετήρα (14). Επιπλέον, τοπική μέτρηση της διατασιμότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε επίπεδο στεφανιαίων αρτηριών με χρήση ενδοστεφανιαίου υπερηχογράφου (για τη μέτρηση των αγγειακών διαμέτρων) ο οποίος προωθείται επί οδηγού σύρματος το άκρο του οποίου φέρει οπτική ίνα υψηλής ευκρίνειας (για την ταυτόχρονη μέτρηση της πίεσης), όπως έχει περιγραφεί αναλυτικά σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Α΄ Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τους *Βαβουρανάκη Ε. και συν.* (15).

Όσον αφορά την μη επεμβατική εκτίμηση της αρτηριακής ελαστικότητας, για τον υπολογισμό της διαμέτρου του υπό μελέτη αγγείου πιο διαδεδομένη είναι η χρήση συσκευών διαδωρακικής ή διοισοφάγειας υπερηχογραφίας. Ωστόσο, τεχνικές όπως η υπολογιστική και η μαγνητική τομογραφία έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί (11,16-18). Η αρτηριακή πίεση σε αυτές τις περιπτώσεις μετράται ταυτόχρονα με μη-

επεμβατική μέθοδο. Μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης αποτελεί η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε άλλο επίπεδο από το επίπεδο ενδιαφέροντος, με συνέπεια την εισαγωγή συστηματικού σφάλματος στις απόλυτες τιμές λόγω της επίδρασης του φαινομένου της ενίσχυσης πίεσης. Ωστόσο, οι *Stefanadis C.* και συν. έχουν δείξει ότι υπάρχει πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ επεμβατικού και μη-επεμβατικού υπολογισμού της αορτικής διατασιμότητας (14).

Τέλος, σημειώνεται ότι παράλληλα με τις προαναφερθείσες τεχνικές, σε ερευνητικό επίπεδο αναπτύσσονται και άλλες προσεγγίσεις (10). Ενδεικτικά αναφέρεται τεχνική εκτίμησης της αορτικής ελαστικότητας σε τοπικό επίπεδο βασισμένη στις αρχές της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (με τη χρήση ηλεκτροδίων στην επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος) που προτάθηκε από τους *Collete M.* και συν. (19) το 2011 χωρίς ωστόσο να υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από την εφαρμογή της μεθόδου αυτής σε κλινικές μελέτες.

### **1.3 Καταστάσεις που επιδρούν στις μηχανικές ιδιότητες των αγγείων.**

Η ελαστικότητα της αορτής διαταράσσεται ως αναμενόμενο προϊόν της γήρανσης ή/και ως αποτέλεσμα μίας ποικιλίας παθολογικών καταστάσεων και περιβαλλοντικών παραγόντων (20,21). Στα πλαίσια μίας γενικής θεώρησης μπορεί να λεχθεί ότι η αορτική λειτουργία μπορεί να διαταραχθεί από οποιαδήποτε αιτία επηρεάζει τη σύσταση (9), τη νεύρωση (22,23) ή την αγγείωση (*vasa vasorum*) του τοιχώματος της αορτής (24,25). Σημειώνεται, δε, ότι η διαταραχή της αορτικής λειτουργίας μπορεί να αποτελεί πρόδρομο σημείο μίας παθολογικής

κατάστασης χωρίς να διαπιστώνονται άλλες ανατομικές ή λειτουργικές διαταραχές (26).

Η εκφυλιστική επίδραση της ηλικίας στην αρτηριακή ελαστικότητα οφείλεται πρωταρχικά σε δύο μηχανισμούς, πρώτον τη διάταση και δεύτερον τη σκλήρυνση των ελαστικών αρτηριών (κυρίως των μεγαλύτερων κλάδων) (27). Θα πρέπει, ωστόσο, να γίνει σαφές ότι αυτές οι αλλοιώσεις δεν αποτελούν μόνον τμήμα φαινοτυπικής εκδήλωσης διαφορετικών γονοτύπων ή εκφάνσεις νοσημάτων που συμπίπτουν χρονικά με τη διαδικασία της γήρανσης, αλλά αντικατοπτρίζουν επιπλέον τις δομικές αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος που επισυμβαίνουν με την πρόοδο της ηλικίας καθώς και την κόπωση υλικού (material fatigue) στην οποία υπόκεινται τα συστατικά του τοιχώματος των αρτηριών με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, όπως π.χ. η ελαστίνη (28,29).

Πέραν της ηλικίας οι διάφορες καταστάσεις που επηρεάζουν την αορτική λειτουργία μπορούν αδρά να ταξινομηθούν σε α) συστηματικά νοσήματα, β) γενετικούς παράγοντες, γ) περιβαλλοντικούς παράγοντες (21,26). Ακολούθως θα γίνει μία αδρή αναφορά σε συγκεκριμένες καταστάσεις που εντάσσονται στις ως άνω κατηγορίες.

Όσον αφορά τα συστηματικά νοσήματα, είναι μάλλον αναμενόμενο ότι στην πλειοψηφία τους συνδέονται με αρνητική επίδραση στην αρτηριακή ελαστικότητα (21). Ωστόσο, αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από αντίστοιχες μελέτες. Ενδεικτικά αναφέρονται ορισμένες από τις σημαντικότερες συστηματικές καταστάσεις που, μέχρι σήμερα, έχει τεκμηριωθεί η σύνδεση τους με διαταραχή των μηχανικών ιδιοτήτων των αγγείων: η χρόνια νεφρική νόσος και η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (30-33), η αρτηριακή υπέρταση (34-39), ο σακχαρώδης διαβήτης (ινσουλινοεξαρτώμενος και μη) και η



διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (30,40-44), η στεφανιαία νόσος (45-47), η δυσλιπιδαιμία (48,49), η περιφερική αρτηριοπάθεια (50), ο υποδυρεοειδισμός (51,52), η εμμηνόπαυση (44), το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (53-55), η προεκλαμψία, οι κολλαγονικές νόσοι και οι οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες (56-59), το σύνδρομο υπνικής άπνοιας (60-62).

Στους γενετικούς παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με διαταραγμένες μηχανικές αρτηριακές ιδιότητες περιλαμβάνονται μεταλλάξεις που συνδέονται με συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες (θαλασσαιμίες (63,64), σύνδρομο Marfan (65,66), σύνδρομο Ehler-Danlos (67), σύνδρομο Williams (68)), συγγενείς διαμαρτίες (δίπτυχη αορτική βαλβίδα (69,70), τετραλογία Fallot (71-73), πολυκυστική νόσος των νεφρών (74,75)), αλλά και πολυμορφισμοί που αφορούν τη διαδικασία της γήρανσης ή συστηματικά νοσήματα με γνωστή αρνητική επίδραση στην ελαστικότητα των αρτηριών (π.χ. πολυμορφισμοί του συστήματος ρενίνης - αλδοστερόνης της ελαστίνης, των μεταλλοπρωτεϊνών (74-76)).

Η επίδραση του περιβάλλοντος στις ελαστικές αγγειακές ιδιότητες μπορεί να είναι είτε αρνητική είτε θετική. Όσον αφορά τις καθημερινές συνήθειες το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα (77-82), η κατανάλωση καφεΐνης (83-85) (η οποία, ωστόσο, συνδέεται με ευνοϊκή επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία (86)) και μαύρου τσαγιού (87), το αυξημένο σωματικό βάρος, (88,89) η συναισθηματική φόρτιση (90-92) συνδέονται με επιδεινωμένη αρτηριακή ελαστικότητα. Στον αντίποδα, η απώλεια σωματικού βάρους (89) και, η κατανάλωση κακάο ή μαύρης σοκολάτας (93,94) φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση. Η ευνοϊκή επίδραση της κατανάλωσης κόκκινου κρασιού (95) και της σωματικής άσκησης καθεαυτών (πέραν των ευνοϊκών της επιδράσεων λόγω βελτίωσης άλλων

παραγόντων κινδύνου) είναι αμφιλεγόμενη (96-99). Τέλος, στους περιβαλλοντικούς παράγοντες θα πρέπει να συμπεριληφθεί η λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Ενδεικτικά, τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι στατίνες έχουν ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή ελαστικότητα (100-102). Όσον αφορά τα αντιϋπερτασικά φάρμακα οι *Dudenbostel T.* και *Glasser S.P.*, σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 2012 (103), αναφέρουν ότι σύμφωνα με τις διαθέσιμες μελέτες οι αναστολείς αντλίας  $Ca^{2+}$ , οι ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχουν ευνοϊκή επίδραση στην αγγειακή ελαστικότητα, τα νιτρώδη ουδέτερη, ενώ για τους αναστολείς υποδεχέων της αγγειοτενσίνης τα δεδομένα είναι διφορούμενα.

## **2. Αυτοεκπυσσόμενη Βιοπρόσδεση Αορτής.**

### **2.1 Γενικά Στοιχεία**

Η εκφύλιση των ανθρωπίνων οργάνων συνεπεία νόσου ή γήρανσης έχει ως αποτέλεσμα την μερική ή (σχεδόν) πλήρη απώλεια της λειτουργίας τους. Το πρόβλημα αυτό έχει απασχολήσει ιδιαίτερα τους επιστήμονες (και τους μηχανικούς) που εμπλέκονται στην παροχή υπηρεσιών υγείας. Η πρόοδος της βιοϊατρικής τεχνολογίας τον τελευταίο αιώνα υπήρξε εντυπωσιακή παρέχοντας επιτεύγματα αιχμής (τεχνητά όργανα, συσκευές υποβοήθησης λειτουργίας φυσικών οργάνων) σε όλο και αυξανόμενο αριθμό ασθενών.

Τα επιτεύγματα της βιοϊατρικής τεχνολογίας ήταν ιδιαίτερα σημαντικά στον τομέα της υποστήριξης ή/και υποκατάστασης της λειτουργίας των καρδιακών βαλβίδων με χρήση τεχνητών συσκευών. Η πρώτη κλινική εφαρμογή τεχνητής βαλβίδας πραγματοποιήθηκε από τον *Hufnagel C.* το 1952, ο οποίος τοποθέτησε προσδετική βαλβίδα στην κατιούσα αορτή με σκοπό να υποστηρίξει τη λειτουργία της ανεπαρκούς φυσικής αορτικής βαλβίδας (104). Κατά την δεκαετία του 1960 και με την έλευση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης δόθηκε η δυνατότητα για αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας με την τοποθέτηση μηχανικής πρόσδεσης στη φυσική θέση (105,106).

Περισσότερα από 50 έτη μετά από το πρώτο χειρουργείο αυτού του τύπου, εκτιμάται ότι εμφυτεύονται περισσότερες από 280.000 προσδετικές βαλβίδες διαφόρων τύπων (μηχανικές και βιοπροσδετικές) ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο (107). Ορόσημο αποτελεί δε το έτος 2002 κατά το οποίο πραγματοποιήθηκε επιτυχώς η πρώτη διακαθετηριακή

εμφύτευση βιοπροσδετικής βαλβίδας στη θέση της αορτής από τους *Cribier A. και συν.* (108). Έκτοτε, έχουν πραγματοποιηθεί > 100.000 επεμβάσεις αυτού του τύπου (109-111), ενώ πλέον μπορούν να πραγματοποιηθούν αμιγώς διαδερμικά μέσω της μηριαίας αρτηρίας ακόμα και χωρίς τη χορήγηση γενικής αναισθησίας (112,113).

## 2.2 Τύποι Προσδετικών Βαλβίδων

Η πρώτη επιτυχής χειρουργική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας με προσδετική συσκευή περιγράφηκε από τους *Starr A. και Edwards M.L.* (105) το 1960, οι οποίοι και τοποθέτησαν μηχανική βαλβίδα τύπου κλωβού - σφαίρας στη θέση ρευματικής μιτροειδούς βαλβίδας. Το επίτευγμα αυτό του *Starr A.*, για το οποίο τιμήθηκε 47 χρόνια μετά -από κοινού με τον *Carpentier A.*- με το βραβείο *Lasker* για την κλινική ιατρική έρευνα (114), επέκτεινε σημαντικά τις θεραπευτικές επιλογές όσον αφορά την αντιμετώπιση των δομικών καρδιακών νοσημάτων. Όπως, ωστόσο, ήταν αναμενόμενο, η τοποθέτηση μίας προσδετικής συσκευής στη θέση μίας φυσικής βαλβίδας ανέδειξε μία νέα κατηγορία προβλημάτων που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της συσκευής αυτής αλλά και του ασθενούς.

Συνοπτικά, η ιδανική προσδετική βαλβίδα θα έπρεπε να έχει άριστη αιμοδυναμική λειτουργία, να ταιριάζει απόλυτα στην ανατομική θέση στην οποία τοποθετείται, να μην εμποδίζει την αιματική ροή προς τις στεφανιαίες αρτηρίες, να είναι απόλυτα στείρα κατά τη στιγμή της τοποθέτησης, να έχει μεγάλη διάρκεια ζωής, να μην προδιαθέτει στη δημιουργία θρόμβων, να έχει την ελάχιστη δυνατή αντίσταση στη ροή του αίματος, να μην φθείρει τα συστατικά του αίματος που διέρχονται, να μην προκαλεί θόρυβο κατά τη λειτουργία της και να είναι οικονομικά

προσιτή (104,107,115). Ωστόσο αυτό, παρά τη συνεχή ερευνητική δραστηριότητα ιατρών και μηχανικών βιοϊατρικής τεχνολογίας, δεν έχει καταστεί εφικτό στον απόλυτο βαθμό. Έτσι, όπως είναι αναμενόμενο, τα κυριότερα προβλήματα που σχετίζονται με την τοποθέτηση προσθετικών βαλβίδων είναι τα εξής: i. θρόμβωση και θρομβοεμβολή, ii. αιμορραγία σχετιζόμενη με αντιπηκτική αγωγή, iii. υπερπλασία ιστού επί της πρόδεσης, iv. λοιμώξεις, v. παραβαλβιδική διαφυγή και vi. εκφύλιση της πρόσδεσης λόγω κόπωσης του υλικού ή χημικών παραγόντων (104,107,116).

Σήμερα, οι προσθετικές βαλβίδες διακρίνονται σε 2 τύπους: α) τις μηχανικές και β) τις βιοπροσθετικές βαλβίδες, τα βασικά χαρακτηριστικά των οποίων θα αναλυθούν ακολούθως.

### 2.2.1 Μηχανικές Βαλβίδες

Κύριο χαρακτηριστικό των μηχανικών βαλβίδων είναι ότι όλα τα τμήματα που τις αποτελούν είναι τεχνητά. Για το λόγο αυτό διακρίνονται από μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, αλλά η τοποθέτηση μίας τέτοιας βαλβίδας συνεπάγεται την εφ' όρου ζωής λήψη αντιπηκτικής φαρμακευτικής αγωγής από τον ασθενή. Διάφοροι τύποι μηχανικών βαλβίδων έχουν κατασκευαστεί, ωστόσο οι κυριότεροι τύποι είναι (104,107,115,116):

- *Η βαλβίδα τύπου κλωβού-σφαίρας (caged-ball)*. Ο τύπος αυτός δεν χρησιμοποιείται πλέον, ωστόσο υπάρχει σημαντικός αριθμός ζώντων ασθενών που τον φέρουν. Αποτελείται από μία σφαίρα η οποία βρίσκεται εντός κλωβού (πραγματικού ή νοητού) που σχηματίζεται από μεταλλικές χορδές στερεωμένες επί του δακτυλίου της βαλβίδας. Η

διαβαλβιδική κλίση πίεσης εξωθεί την σφαίρα στην κορυφή του κλωβού κατά τη διάρκεια της συστολής των κοιλιών, ενώ κατά τη διάρκεια της διαστολής επιστρέφει στην αρχική θέση αποφράσσοντας το βαλβιδικό στόμιο.

- **Οι μονόπτυχες ή ανακλινόμενου δίσκου βαλβίδες (*monoleaflet; tilting disk*).** Σε αυτόν τον τύπο ένας δίσκος με δυνατότητα ανάκλισης στερεώνεται στον δακτύλιο της βαλβίδας. Η ανάκλιση του δίσκου ( $60^\circ - 80^\circ$ ) έχει ως συνέπεια τη δημιουργία δύο περιοχών ανίσου εμβαδού δια των οποίων διέρχεται το αίμα. Ο τύπος αυτός βαλβίδας προκαλεί σαφώς μικρότερη αντίσταση στην αιματική ροή από τις βαλβίδες κλωβού-σφαίρας.

- **Οι δίπτυχες βαλβίδες (*bileaflet*).** Στις βαλβίδες αυτού του τύπου δύο ημικυκλικοί δίσκοι συνδέονται επί του δακτυλίου της βαλβίδας με κατάλληλη άρμωση ώστε να είναι δυνατή η ανάκλιση τους (προς τον χώρο εξώθησης της βαλβίδας). Όταν κατά τη διάρκεια της συστολής των κοιλιών οι δύο ημικυκλικοί δίσκοι ανακλίνονται σχεδόν κάθετα ( $75^\circ - 90^\circ$ ) δημιουργούνται τρεις περιοχές εξώθησης, δύο που προκύπτουν από τη μερική απελευθέρωση του χώρου που απέφρασαν οι ημικυκλικοί δίσκοι και ένας μικρότερος μεταξύ των δύο δίσκων. Ο μικρότερος χώρος εξώθησης μεταξύ των δύο δίσκων, όπως είναι αναμενόμενο, κατά τη διάρκεια της διαστολής των κοιλιών αποτελεί εστία (μικρής) ανεπάρκειας της βαλβίδας, η οποία ωστόσο θεωρητικά χρησιμεύει στην αποτροπή δημιουργίας θρόμβων επί της άρμωσης των ημικυκλικών δισκίων. Ο τύπος αυτός βαλβίδας προκαλεί την ελάχιστη δυνατή παρεμπόδιση της αιματικής ροής σε σχέση με τους προηγούμενους δύο.

### 2.2.2 Βιοπροσθετικές Βαλβίδες

Ως βιοπροσθετικές βαλβίδες (bioprosthetic valves) ή βαλβίδες ιστού (tissue valves) χαρακτηρίζονται οι βαλβίδες για την κατασκευή (πλήρως ή μερικώς) των οποίων χρησιμοποιείται ζωικός ιστός (συνήθως χοίρειο ή βόειο περικάρδιο). Η τελική μορφή των βαλβίδων αυτής της κατηγορίας αποτελεί μίμηση των φυσικών βαλβίδων. Πλεονέκτημα των βιοπροσθέσεων είναι η απουσία ανάγκης για εφόρου ζωής αντιπηκτική αγωγή, ωστόσο (μέχρι σήμερα) μειονεκτούν όσον αφορά τη διάρκεια ζωής σε σχέση με τις μηχανικές. Οι βιοπροσθετικές βαλβίδες διακρίνονται σε δύο τύπους με κριτήριο το αν φέρουν υποστηρικτικό τεχνητό πλέγμα (stented) επί του οποίου τοποθετείται ο ζωικός ιστός ή όχι (stentless). Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ξενομόσχευμα ή να κατασκευαστεί η τεχνητή βιοπρόσθεση εξολοκλήρου από ζωικό ιστό στο εργαστήριο. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βιοπροσθετικές βαλβίδες, πλέον, μπορούν επιπλέον να ταξινομηθούν βάσει του τρόπου εμφύτευσης τους: χειρουργικού ή διακαθετηριακού. (104,107,115,116).

### 2.3 Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας

Η χειρουργική αντικατάσταση της συμπτωματικής σοβαρής στένωσης αορτικής βαλβίδας αποτελούσε μέχρι πρόσφατα την μόνη θεραπευτική παρέμβαση. Μάλιστα, η επιτυχής χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας συνδέεται με αποκατάσταση του προσδοκίμου ζωής του ασθενούς δεδομένων των συμπαραμαρτούντων νοσημάτων αυτού. Παρόλαυτα, στην πανευρωπαϊκή προοπτική μελέτη EuroHeart Survey, από τους *Iung B. και συν.* (117,118),δείχθηκε ότι περίπου ο ένας στους τρεις ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 80$  ετών) που

χρήζουν αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας δεν λαμβάνουν την κατάλληλη αντιμετώπιση. Σημειώνεται δε, ότι ακόμη και αυτός ο επιβαρυσμένος υποπληθυσμός ωφελείται από το χειρουργείο έναντι της συντηρητικής αγωγής (119).

Η πρώτη επιτυχής διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας το 2002 (108), έδωσε το έναυσμα για την πραγματοποίηση αντίστοιχων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών. Όπως ήταν αναμενόμενο, ο πληθυσμός που εντάχθηκε σε αυτές τις μελέτες ανήκε στην κατηγορία των ανεγχείρητων για διάφορους λόγους ασθενών ή των ασθενών με (πολύ) υψηλό εγχειρητικό κίνδυνο. Οι μελέτες αυτές είχαν δύο σκέλη και συνέκριναν τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας α) έναντι της συντηρητικής φαρμακευτικής αγωγής και β) έναντι της χειρουργικής αντιμετώπισης. Σήμερα έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα των δύο τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών που χρησιμοποίησαν τις βιοπροσδέσεις SAPIEN (μελέτη Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial - «PARTNER» (120-123)) και CoreValve (μελέτη «CoreValve U.S. Pivotal Trial» και «U.S. CoreValve High Risk Study» (124,125)).

Τα αποτελέσματα παρακολούθησης δύο ετών των ασθενών της μελέτης «PARTNER» έδειξαν μη κατωτερότητα της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας όταν συγκρίθηκε με την χειρουργική αντικατάσταση αυτής (θνητότητα ενός έτους 24,2 % έναντι 26,8 %, αντίστοιχα,  $p=0,44$  - θνητότητα δύο ετών 33,9 % έναντι 35,0 % αντίστοιχα,  $p=0,78$ ) και υπεροχή όταν συγκρίθηκε με την συντηρητική φαρμακευτική αγωγή (θνητότητα ενός έτους 30,7 % έναντι 50,7 %, αντίστοιχα,  $p<0,001$  - θνητότητα δύο ετών 43,3 % έναντι 68,0 % αντίστοιχα,  $p<0,001$ ) (120-123).



Ιδιαίτερα σημαντικά ήταν και τα αποτελέσματα παρακολούθησης ενός έτους των ασθενών των μελετών «U.S. CoreValve High Risk Study» και «CoreValve US Pivotal Trial» καθώς έδειξαν υπεροχή της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας τόσο σε σύγκριση με την χειρουργική αντικατάσταση αυτής (θνητότητα ενός έτους 14,2 % έναντι 19,1 %, αντίστοιχα,  $p=0,04$ ), όσο και ως προς τον στόχο απόδοσης (προέκυψε βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων) (θνητότητα ή μείζον αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ενός έτους 26,0 % έναντι 43,0 %, αντίστοιχα,  $p<0,001$ ) (124,125).

Πέραν των τυχαιοποιημένων μελετών, θετικά δεδομένα σχετικά με τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας έχουν συλλεχθεί από σειρά συστηματικών καταγραφών περιστατικών (registries) από κέντρα στα οποία πραγματοποιείται η μέθοδος. Όπως περιγράφεται σε μία πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Haussig S. και συν. (126), η θνησιμότητα ενός έτους για την βιοπρόσδεση SAPIEN κυμαίνεται από 18,9 % έως 50,7 % (συνολικός αριθμός ασθενών 6.897). Για την βιοπρόδεση CoreValve η θνησιμότητα 30 ημερών κυμαίνεται από 5,7 % από έως 15,2 % (συνολικός αριθμός ασθενών 2.036), ενώ για τη θνησιμότητα ενός έτους από 15,0 έως 28,2 % (συνολικός αριθμός ασθενών 789).

Ήδη από το 2012, βάσει των πρώτων δεδομένων από την μελέτη «PARTNER», οι κοινές κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιοθωρακικών Χειρουργών για την αντιμετώπιση των βαλβιδοπαθειών (127) συμπεριέλαβαν τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας στις θεραπευτικές επιλογές για ανεγχείρητους (ένδειξη I-B) ή υψηλού διεγχειρητικού κινδύνου ασθενείς (ένδειξη IIa-B) με συμπτωματική σοβαρή στένωση αορτής (βλέπε αναλυτικά κριτήρια: Πίνακας 1 και

Πίνακας 2). Όπως ήταν αναμενόμενο και έχοντας πλέον στη διάθεση τους ακόμα περισσότερα δεδομένα, αντίστοιχες ενδείξεις απέδωσαν και οι πρόσφατες (2014) κοινές κατευθυντήριες οδηγίες τις Αμερικανικής Ένωσης Καρδιολογίας και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (128).

**Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες ESC/EACTS 2012: Συστάσεις για την εφαρμογή Διακαθετηριακής Εμφύτευσης Αορτικής Βαλβίδας.**

	K	E
Η TAVI πρέπει μόνον να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη «Ομάδας Καρδιάς» στην οποία συμμετέχουν καρδιολόγοι, καρδιοχειρουργοί και άλλοι ειδικοί εφόσον αυτό απαιτείται.	I	Γ
Η TAVI πρέπει μόνον να πραγματοποιείται σε νοσοκομεία που έχουν καρδιοχειρουργική υποστήριξη.	I	Γ
Η TAVI έχει ένδειξη σε ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή ΑΣ οι οποίοι, βάσει της κρίσης της «Ομάδας Καρδιάς», είναι ακατάλληλοι για χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και είναι πιθανόν αλλά έχουν προσδόκιμο ζωής >1 έτους και υπάρχει η εκτίμηση ότι η ποιότητα ζωής τους θα βελτιωθεί μετά την επέμβαση λαμβάνοντας υπόψη τα συμπαραμαρτούντα νοσήματα τους).	I	B
Θα πρέπει να τίθεται το ερώτημα για TAVI σε ασθενείς που μπορούν δυνητικά να αντιμετωπισθούν χειρουργικά αλλά η «Ομάδα Καρδιάς» βάσει εξατομικευμένης αξιολόγησης (διεγχειρητικός κίνδυνος, ανατομικά χαρακτηριστικά) κρίνει ότι είναι προτιμότερο να πραγματοποιηθεί TAVI.	IIa	B

*TAVI: Διακαθετηριακή Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας, ΑΣ: Αορτική Στένωση, K: Κατηγορία, E: Ένδειξη, Πηγή: (127)*

---

**Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες ESC/EACTS 2012: Αντενδείξεις για την εφαρμογή Διακαθετηριακής Εμφύτευσης Αορτικής Βαλβίδας .**

**Απόλυτες Αντενδείξεις**

Απουσία «Ομάδας Καρδιάς» και Καρδιοχειρουργικής υποστήριξης στο ίδιο κέντρο.

Μη επιβεβαίωση της επιλογής για διενέργεια TAVI (αντί για χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας) από «Ομάδας Καρδιάς».

**Κλινικά Κριτήρια**

Εκτιμώμενο προσδόκιμο ζωής < 1 έτος,

Μικρή πιθανότητα βελτίωσης της ποιότητας ζωής μετά από την TAVI εξαιτίας συμπαραμαρτούντων νοσημάτων,

Πρωτοπαθής βαλβιδοπάθεια σοβαρού βαθμού άλλης βαλβίδας η οποία έχει σημαντική επίδραση στην κλινική εικόνα του ασθενούς και μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο χειρουργικά.

**Ανατομικά Κριτήρια**

Ακατάλληλη διάμετρος αορτικού δακτυλίου (<18 mm, >29 mm)

Θρόμβος στην αριστερά κοιλία.

Ενεργός ενδοκαρδίτιδα.

Αυξημένος κίνδυνος απόφραξης των στομιών των στεφανιαίων αγγείων (μη συμμετρική ασβέστωση της βαλβίδας, μικρή απόσταση μεταξύ δακτυλίου και στομιών των στεφανιαίων αγγείων, μικρό μέγεθος αορτικών κόλπων).

Αθηρωματικές πλάκες με παρουσία κινητών θρόμβων στην ανιούσα αορτή ή το αορτικό τόξο.

Για την διαμηριαία/διυποκλείδιο προσπέλαση: ακατάλληλη αγγειακή πρόσβαση (διάμετρος αγγείου, ασβέστωση, ελίκωση).

**Σχετικές Αντενδείξεις**

Δίπτυχες ή μη-ασβεστωμένες βαλβίδες.

Υπαρξη στεφανιαίας νόσου που δεν έχει αντιμετωπιστεί και απαιτεί επαναγγείωση.

Αιμοδυναμική αστάθεια.

Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας <20%.

Για την διακορυφαία προσπέλαση: σοβαρή πνευμονική νόσος, μη προσβάσιμη κορυφή αριστεράς κοιλίας.

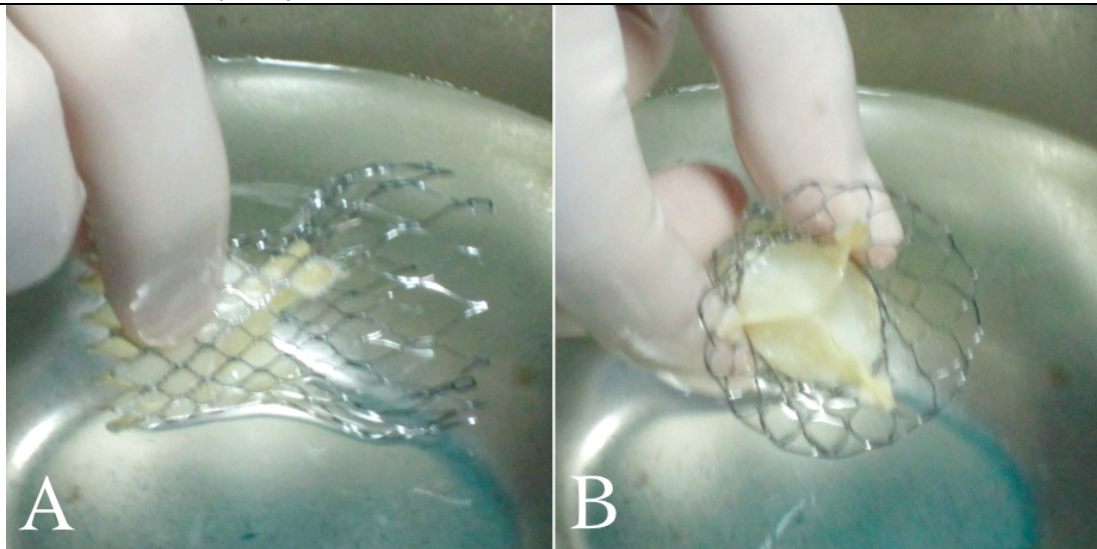
*TAVI: Διακαθετηριακή Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας, Πηγή: (127)*

---

## 2.3 Αυτοεκπτυσσόμενη Αορτική βιοπρόσδεση CoreValve

Η βαλβίδα τύπου CoreValve (Medtronic Inc, Luxembourg) είναι μία εκ των δύο διακαθετηριακά τοποθετούμενων βιοπροσδετικών βαλβίδων που έχουν λάβει έγκριση για ανθρώπινη χρήση τόσο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (σήμανση CE) όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (έγκριση FDA) (129). Η συσκευή αποτελείται από: α) την βιοπροσδετική βαλβίδα, β) τον μηχανισμό φόρτωσης (loading system) της βαλβίδας στο σύστημα εμφύτευσης και γ) το σύστημα εμφύτευσης (delivery system) (Εικόνα 4 και Εικόνα 5). Ακολούθως θα περιγραφούν συνοπτικά τα κυρίως τμήματα της βιοπροσδετικής βαλβίδας (130,131).

**Εικόνα 4. Βαλβίδα CoreValve: Α: πλάγια όψη, Β: όψη επιπέδου εκροής.**



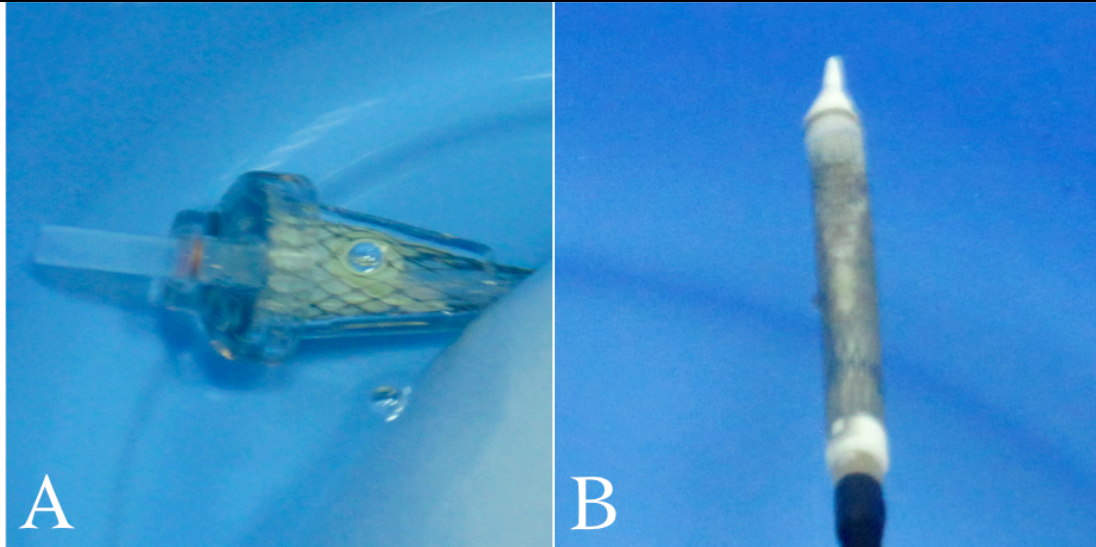
Η βιοπροσδετική βαλβίδα αποτελείται από: α) τον ιδίως βαλβιδικό μηχανισμό ο οποίος βρίσκεται εντός και β) ενός ακτινοσκιερού υποστηρικτικού πλέγματος (stent). Ο ιδίως βαλβιδικός μηχανισμός της βιοπρόσδεσης CoreValve αποτελείται από τρεις γλωχίνες κατασκευασμένες από χοίρειο περικάρδιο. Επιπλέον τρία τμήματα

χοίρειου περικαρδίου χρησιμεύουν ως μονωτικός μηχανισμός περιμετρικά του βαλβιδικού μηχανισμού (skirt). Το χοίρειο περικάρδιο επιλέχθηκε αντί του βοείου καθώς παρουσιάζει σημαντικό μικρότερο πάχος ενώ δεν υπολείπεται στα λοιπά χαρακτηριστικά (πυκνότητα, ελαστικότητα).

---

**Εικόνα 5. Βαλβίδα CoreValve A: εντός του μηχανισμού φόρτωσης, B: φορτωμένη στο σύστημα εμφύτευσης.**

---



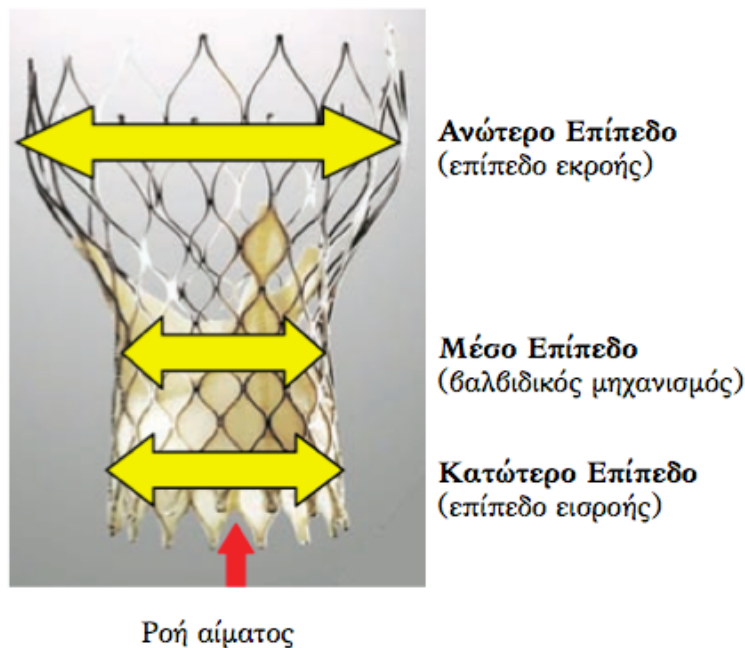
Το υποστηρικτικό πλέγμα είναι κατασκευασμένο από νιτινόλη ως ενιαίος σχηματισμός (single construct), φέρει ωστόσο τρία επίπεδα με διαφορετική διάμετρο και ακτινική και δύναμη αντίστασης στην παραμόρφωση (radial force and hoop strength) (Εικόνα 6). Το κατώτερο επίπεδο του πλέγματος (επίπεδο εισροής - inflow level) διακρίνεται από ισχυρή ακτινική δύναμη με σκοπό να διατηρεί σταθερή την βιοπρόσδεση εντός του αορτικού δακτυλίου και να περιορίζει το ενδεχόμενο παραβαλβιδικής διαφυγής. Το μεσαίο επίπεδο ανδίσταται στις δυνάμεις παραμόρφωσης (σχήματος ή/και διαστάσεων) ώστε να προστατεύει τον λειτουργικό βαλβιδικό σχηματισμό, ο οποίος φιλοξενείται εντός αυτού. Το επίπεδο αυτό έχει μικρότερη διάμετρο από το κατώτερο επίπεδο και κοίλο σχήμα ώστε να μην παρεμποδίζει την

αιματική ροή προς τις στεφανιαίες αρτηρίες. Τέλος το ανώτερο επίπεδο του πλέγματος (επίπεδο εκροής - outflow) έχει τη μεγαλύτερη διάμετρο όλων (όταν η βαλβίδα είναι τοποθετημένη βρίσκεται εντός της ανιούσας αορτής) και έχει μικρή μόνο ακτινική δύναμη.

---

**Εικόνα 6. Η αυτοεκπτυσσόμενη χοίρειος βιοπροσθετική βαλβίδα CoreValve.**

---



---

*Προσαρμοσμένη από (130)*

---

Κύρια λειτουργία του υποστηρικτικού πλέγματος η σταθεροποίηση του βαλβιδικού μηχανισμού στην επιθυμητή θέση εντός της φυσικής βαλβίδας. Επιπλέον, οι χαρακτηριστικές του ιδιότητες (θερμική μνήμη) συμβάλλουν καθοριστικά και στη διαδικασία εμφύτευσης της πρόσδεσης. Στους 0 έως 8 °C είναι δυνατή η σύμπτυξη του πλέγματος (ασφαλώς και του βαλβιδικού μηχανισμού) σε διάμετρο μόλις 18 Fr (ήτοι 6 mm) ώστε να τοποθετηθεί μέσω ειδικού μηχανισμού φόρτωσης στο σύστημα εμφύτευσης της βαλβίδας. Στη συνήδη

θερμοκρασία του ανθρωπίνου σώματος (~36,6 °C) - αφού απελευθερωθεί από το σύστημα εμφύτευσης - επανέρχεται στο αρχικό του σχήμα διατηρώντας τα πρότερα χαρακτηριστικά του. Συνεπεία του ανωτέρω είναι δυνατή η εισαγωγή του στο ανθρώπινο σώμα μέσω περιφερικής αγγειακής παρακέντησης, αλλά και η αυτο-έκπτυξη της πρόσδεσης, χωρίς την ανάγκη για διάνοιξή της με τη χρήση μπαλονιού.

Ακολούθως θα περιγραφεί συνοπτικά η διαδικασία έκπτυξης της βιοπρόσδεσης CoreValve (131-134). Αρχικά το σύστημα εμφύτευσης προωθείται ανάδρομα μέσω του αρτηριακού δικτύου εντός της φυσικής αορτικής βαλβίδας. Εν συνεχεία η βιοπρόσδεση απελευθερώνεται από το σύστημα εμφύτευσης σε τρία στάδια (Εικόνα 7) (112).

---

**Εικόνα 7. Στάδια έκπτυξης βιοπροσδετικής βαλβίδας CoreValve.**

---



---

*Προσαρμοσμένη από (135)*

---

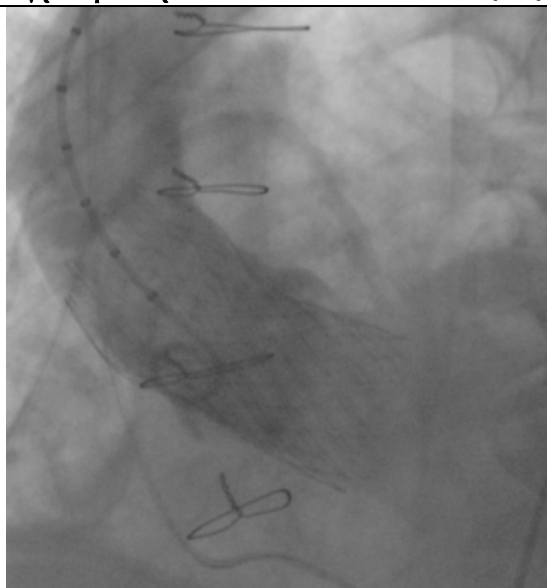


Κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου ο επεμβατικός καρδιολόγος ελέγχει πλήρως την διαδικασία έκπτυξης της βιοπρόσδεσης καθώς πραγματοποιείται υπό τον αυτόχθονα καρδιακό ρυθμό του ασθενή. Στο επόμενο στάδιο, η βιοπρόσδεση εκπύσσεται μερικώς και αποφράσσει την αιματική ροή από την αριστερά κοιλία προς την αορτή. Στο στάδιο αυτό η αρτηριακή πίεση του ασθενή κατακρημνίζεται και για το λόγο αυτό ο επεμβατικός καρδιολόγος πρέπει να ολοκληρώσει την έκπτυξη ταχέως και με περιορισμένη δυνατότητα διορθωτικών χειρισμών ώστε να αποκατασταθεί η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Τέλος κατά το τρίτο και τελευταίο στάδιο εκτελείται απόσυρση του μετρικού καθετήρα τύπου rig-tail (που χρησιμοποιείται για να καθοδηγεί το βάθος εμφύτευσης) και απελευθερώνεται η βιοπρόσδεση. Ακολούθως, ελέγχεται η αιμοδυναμική λειτουργία της εκπτυχθείσας βιοπρόσδεσης με διαδοχικές αορτογραφίες και πραγματοποιούνται διορθωτικοί χειρισμοί, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο και δυνατό. (131-134). Στην Εικόνα 8 παρουσιάζεται στιγμιότυπο αορτογραφίας μετά από επιτυχή εμφύτευση βιοπροσδετικής βαλβίδας CoreValve.

---

**Εικόνα 8. Αορτογραφία μετά από τοποθέτηση CoreValve.**

---



## II. Ειδικό Μέρος

### 3. Υπόθεση

Οι ελαστικές ιδιότητες αποτελούν σημαντικό λειτουργικό χαρακτηριστικό της αορτής καθώς σχετίζονται με τη δομή του αορτικού τοιχώματος, τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς και με την αιμάτωση του αορτικού τοιχώματος μέσω των vasa vasorum (24,25,136). Η διακαθετηριακή εμφύτευση αυτοεκπτυσσόμενης βιοπροσδετικής αορτικής βαλβίδας - η οποία φέρει σκελετό από νιτινόλη σε μορφή πλέγματος - σε ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας πιθανώς επηρεάζει τις ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής μετά την επέμβαση.

### 4. Σκοπός

Να καταγραφούν και να συγκριθούν οι ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής σε ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή αορτική στένωση πριν και μετά την πραγματοποίηση διακαθετηριακής εμφύτευσης αυτοεκπτυσσόμενης αορτικής βαλβίδας.

## 5. Μέθοδος

### 5.1 Πληθυσμός Μελέτης

Υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη ήταν διαδοχικοί ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας οι οποίοι είχαν αντένδειξη για χειρουργική αντικατάσταση αυτής.

Για τον έλεγχο των κριτηρίων ένταξης κάθε ασθενή στη μελέτη (βλέπε αμέσως επόμενες ενότητες), ακολουθήθηκε αλγόριθμος τεσσάρων σταδίων. Κάθε στάδιο έπρεπε να πληρείται επιτυχώς ώστε να συνεχίσει η διερεύνηση του ασθενούς (Διάγραμμα 1).

Πρώτον, επιβεβαιωνόταν η σχετική ή απόλυτη αντένδειξη χειρουργικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας. Για το σκοπό αυτό υπολογιζόταν ο διεγχειρητικός κίνδυνος βάσει της κλίμακας Logistic EuroSCORE (η κλίμακα αυτή είναι ελεύθερα διαθέσιμη στο διαδίκτυο με πρόσβαση από την επίσημη ιστοσελίδα <http://www.euroscore.org/>, τελευταία πρόσβαση 02-02-2014) (137).

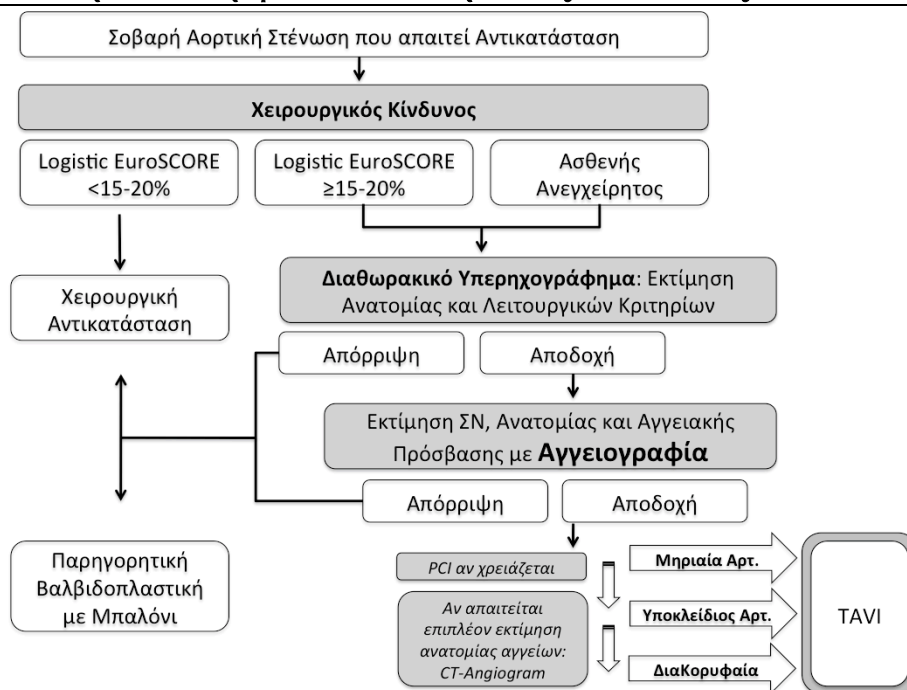
Δεύτερον, ακολουδούσε έλεγχος των κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού που μπορούσαν να επιβεβαιωθούν με διαθωρακική ή διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία.

Τρίτον, πραγματοποιείτο στεφανιογραφία, κοιλιογραφία αριστερής κοιλίας και αγγειογραφία του αρτηριακού δένδρου πιθανής πρόσβασης (ανιούσα αορτή, αορτικό τόξο, αριστερή υποκλείδιος αρτηρία, θωρακική και κοιλιακή αορτή, λαγόνιες αρτηρίες, μηριαίες αρτηρίες).

Τέταρτον, εφόσον οι μέχρι αυτό το στάδιο μετρήσεις (οριακή διάμετρος αγγείων πιθανής πρόσβασης που έχρηζε ακριβούς μέτρησης)

το απαιτούσαν, πραγματοποιείται αξονική αγγειογραφία υψηλής ευκρίνειας. Στην περίπτωση που ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια, εφόσον ήταν απαραίτητο - βάσει της κρίσης της ομάδας καρδιάς - της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βιοπρόσδεσης προηγείται διαδερμική στεφανιαία επέμβαση.

### Διάγραμμα 1. Αλγόριθμος Προεπεμβατικού Ελέγχου για τη Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας.



*CT-Angiogram: Αγγειογραφία μέσω υπολογιστικής τομογραφίας, PCI: Percutaneous Coronary Intervention - Διαδερμική Στεφανιαία Επέμβαση, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation - Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας, Πηγή: (112,138).*


Τέλος, η αναγκαιότητα και η δυνατότητα ασφαλούς ολοκλήρωσης της επέμβασης, επαναξιολογείται από την ομάδα καρδιάς (απαρτιζόμενη από καρδιολόγους και καρδιοχειρουργούς) της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών βάσει των τρεχουσών ιατρικών ενδείξεων (Πίνακας 1, Πίνακας 2), και υποβάλλετο στην ειδική επιτροπή του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας

προς την τελική γραπτή άδεια για την πραγματοποίηση της επέμβασης (Εικόνα 9).

---

**Εικόνα 9. Ενδεικτική απόφαση έγκρισης Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας για τη διενέργεια διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας.**

---

  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΥΓΕΙΑΣ  
ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθήνα: [REDACTED]  
Αρ. Απόφ.: [REDACTED]

**ΑΠΟΦΑΣΗ**

Η Εκτελεστική Επιτροπή του ΚΕ.Σ.Υ. αφού έλαβε υπόψη:

- 1) την υπ' αριθμ. πρωτ.: ΔΥ18/Γ.Π.ακ.165546/8-12-08 Υπουργική Απόφαση ύψους αυτή τροποποιήθηκε με τη με αρ. ΔΥ18/Γ.Π.ακ. 26555/4-3-2010 για τη Συγκρότηση Ειδικής Επιτροπής σχετικά με θέματα συναφή με την εμφύτευση Συναρτησίων Υπερπηκτικής Αρτηριακής Καλίας
- 2) το υπ' αρ. πρωτ 30698 17.05.2010 έγγραφο του ΟΓΑ με τα δικαιολογητικά του ασθενούς
- 3) την υπ' αριθμ.: 31 Απόφαση της 134ης Ομάς/31-7-97 του ΚΕ.Σ.Υ. με την οποία εξουσιοδοτείται η Εκτελεστική Επιτροπή επί θεμάτων που αφορούν το χαρακτηρισμό θεραπευτικών μέσων - κόλυβα σχετικά με δασικών και άγριας θήρας κτηνίατρος
- 4) το πρακτικό της ειδικής επιτροπής με ημερομηνία 19.05.2010

Αποφασίζει το εξής:

Εγκρίνει το αίτημα του ασφαλισμένου του ΟΓΑ κ. [REDACTED] που αφορά στην εμφύτευση αυτοκατασκευασόμενης αορτικής βαλβίδας στο Γ.Ν. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, σύμφωνα με τη γνωμοδότηση της αρμόδιας επιτροπής.

Για την Εκτελεστική Επιτροπή

Ο Πρόεδρος

Ανδρέας Σαββίδης

## 5.2 Κριτήρια Ένταξης

Για να ενταχθούν στη μελέτη οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

α) να έχουν ένδειξη αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας λόγω συμπτωματικής σοβαρής στένωσης αυτής,

β) να έχουν αυξημένη εκτιμώμενη διεγχειρητική θνητότητα κατά την διενέργεια χειρουργικής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας ή να κρίνονται ως ανεγχείρητοι για άλλες αιτίες,

γ) να έχουν προσδόκιμο ζωής  $> 1$  έτους, και

δ) να μην πληρείται ένα (ή περισσότερα) εκ των κριτηρίων αποκλεισμού της μελέτης (βλέπε ενότητα 5.3 Κριτήρια Αποκλεισμού).

## 5.3 Κριτήρια Αποκλεισμού

Εφόσον κάποιος ασθενής πληρούσε ένα ή περισσότερα από τα κατωτέρω κριτήρια δεν συμπεριλαμβανόταν στη μελέτη:

α) δίπτυχη αορτική βαλβίδα,

β) κολπική μαρμαρυγή ή θηματοδοτικός ρυθμός την ώρα της εξέτασης,

γ) αγωγή με ινότροπα/αγγειοσυσπαστικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εξέτασης,

ε) κακό ακουστικό παράθυρο ή/και πτωχή συνεργασία ασθενή,

στ) κριτήρια αποκλεισμού που απορρέουν από τις τεχνικές προδιαγραφές της αορτικής βιοπρόσδεσης τύπου CoreValve, όπως

προκύπτουν από το φυλλάδιο τεχνικών προδιαγραφών του κατασκευαστή, ήτοι:

- Ελάχιστη διάμετρος αγγείου πρόσβασης (μηριαίας αρτηρίας ή υποκλειδίου αρτηρίας)  $\geq 6$  mm,
- Παρουσία θρόμβου εντός κόλπου ή κοιλίας μετά από υπερηχογραφικό έλεγχο,
- Στένωση αορτικής βαλβίδας υποβαλβιδικού τύπου,
- Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας  $> \text{II/IV}$  οργανικής αιτιολογίας
- Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $< 20\%$ ,
- Σοβαρή αορτική ή αγγειακή νόσος,
- Διάμετρος αορτικού δακτυλίου  $< 20$  mm ή  $> 27$  mm,
- Ανευρυσματική διάταση ανιούσας αορτής ( $> 40$  mm ή  $> 43$  mm εάν πρόκειται να τοποθετηθεί η διοπρόσδεση CoreValve με προφίλ 26 mm ή 29 mm αντίστοιχα).

## **5.4 Ηθική & Δεοντολογία**

### **5.4.1 Έγκριση Πρωτοκόλλου - Οικονομικά Στοιχεία**

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο» και από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο είναι συμμορφωμένο με την εθνική νομοθεσία και με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας της διακήρυξης του Ελσίνκι (139).

Η διεξαγωγή της μελέτης δεν προκάλεσε πρόσδετη οικονομική επιβάρυνση στους εμπλεκόμενους φορείς (δηλαδή i. Εθνικό Σύστημα Υγείας - Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», ii. Α' Καρδιολογική Κλινική - Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, iii. συμμετέχοντες ασθενείς και Οργανισμοί Κοινωνικής Ασφάλισης αυτών) πέραν αυτής που προέκυψε από την παροχή ιατρικών υπηρεσιών προς αυτούς και οι οποίες θα πραγματοποιούνται ανεξαρτήτως της μελέτης. Τέλος, η παρούσα μελέτη δεν έλαβε κανενός τύπου χρηματοδότηση για τη διεξαγωγή της.

### **5.4.2 Επιδράσεις της Μελέτης στους Ασθενείς**

Τα κριτήρια εφαρμογής και η διαδικασία εκτέλεσης όλων των ιατρικών πράξεων που περιγράφονται δεν επηρεάστηκαν σε κανένα στάδιο από τη διεξαγωγή της μελέτης. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν από την μελέτη καταγράφηκαν με τεχνικά μέσα, όπως περιγράφονται λεπτομερώς στη συνέχεια, και αναλύθηκαν σε δεύτερο χρόνο χωρίς να επηρεάσουν την έκβαση των υπό εξέλιξη ιατρικών



πράξεων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ιατρικές πράξεις χωρίς δυνητικούς κινδύνους ή ανεπιθύμητα αποτελέσματα, πολλώ δε μάλλον όταν πρόκειται για πράξεις που περιλαμβάνουν καρδιακό καθετηριασμό και εμφύτευση τεχνητής συσκευής στη θέση της αορτικής βαλβίδας. Συνεπώς, ο δυνητικός κίνδυνος της διακαθετηριακής εμφύτευσης αυτοεκπτυσσόμενης αορτικής βιοπρόσδεσης για έναν συμμετέχοντα στη μελέτη ήταν ο αυτός με τον κίνδυνο που θα διέτρεχε ο ίδιος ασθενής αν δεν συμμετείχε στη μελέτη. Τέλος, οι μη-επεμβατικές καταγραφές με διαθωρακικό υπερηχογράφημα δεν επέφεραν κανέναν σοβαρό κίνδυνο για την υγεία των ασθενών, ούτε υπάρχει κάποια γνωστή απόλυτη ή σχετική αντένδειξη πραγματοποίησης τους πριν ή μετά την διακαθετηριακή τοποθέτηση βιοπροσδετικής αορτικής βαλβίδας.

#### **5.4.3 Συγκατάθεση Ασθενών**

Όλοι οι ασθενείς αφού ενημερώθηκαν εκτενώς για τα προσδοκώμενα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους παρέιχαν: α) γραπτή συγκατάθεση για την πραγματοποίηση της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας (βάσει της καθιερωμένης πρακτικής που ακολουθείται στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών) και β) προφορική ενημερωμένη συγκατάθεση για την εκτέλεση διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας καθώς και τη χρήση των στοιχείων του ιατρικού τους φακέλου για ερευνητικούς σκοπούς.

## 5.5 Πρωτόκολλο Μελέτης

### 5.5.1 Συνοπτική Περιγραφή

Ο αλγόριθμος του πρωτοκόλλου μελέτης περιελάμβανε τρία στάδια: α) προεπεμβατικός έλεγχος, β) διεπεμβατικός έλεγχος, γ) μετεπεμβατικός έλεγχος (σχηματικά απεικονίζεται στο Διάγραμμα 2).

---

**Διάγραμμα 2. Διάγραμμα ροής πρωτοκόλλου μελέτης.**

---



---

*TAVI: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας*

---

Το στάδιο του προεπεμβατικού ελέγχου περιελάμβανε πρώτον, τον έλεγχο των ιατρικών ενδείξεων για την πραγματοποίηση διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας (βλέπε ενότητα 5.1 Πληθυσμός Μελέτης), δεύτερον, τον έλεγχο εκπλήρωσης των κριτηρίων

ένταξης στην ή/και αποκλεισμού από τη μελέτη (βλέπε αντίστοιχες ενότητες) και, τρίτον, την μη-επεμβατική εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής με τη χρήση διαθωρακικής υπερηχογραφίας (βλέπε ενότητα 5.5.3 Μη-Επεμβατικές Μετρήσεις).

Το στάδιο του διεπεμβατικού ελέγχου περιελάμβανε την καταγραφή αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της επέμβασης καθώς και την καταγραφή του ψηφιακού υλικού για την επεμβατική αξιολόγηση της ελαστικότητας της αορτής αμέσως πριν και αμέσως μετά την εμφύτευση της βιοπροσθετικής βαλβίδας (βλέπε ενότητα 5.5.4 Επεμβατικές Μετρήσεις).

Τέλος, το στάδιο του μετεπεμβατικού ελέγχου περιελάμβανε την μη-επεμβατική εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής με τη χρήση διαθωρακικής υπερηχογραφίας (βλέπε ενότητα 5.5.3 Μη-Επεμβατικές Μετρήσεις) σε δύο φάσεις: α)  $7 \pm 2$  ημέρες μετά την επέμβαση (συνήθως συνέπιπτε με την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο) και β)  $30 \pm 5$  ημέρες μετά την επέμβαση.

### 5.5.2 Δείκτες Ελαστικότητας Αορτής

Για την εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής υπολογίστηκαν οι ακόλουθοι δείκτες: αορτική διατασιμότητα, αορτική ενδοτικότητα, δείκτης αορτικής σκληρίας. Για τον υπολογισμό τους είναι απαραίτητη η μέτρηση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα) καθώς και της διαμέτρου της αορτής κατά το μέγιστο της συστολικής (ΑoS) και της διαστολικής φάσης (ΑoD) του καρδιακού κύκλου. Ακολούθως παρατίθενται οι μαθηματικοί τύποι βάσει των οποίων πραγματοποιήθηκαν οι υπολογισμοί των ανωτέρω δεικτών (14,25,140,141):

#### I. Αορτική Διατασιμότητα (Aortic Distensibility - AD):

$$= (1 \div 1,333) \times 10^3 \times 2 \times (AoS - AoD) \div (AoD \times (\Sigma AP - \Delta AP))$$

*Μονάδες Μέτρησης:*

*AoS, AoD σε cm - ΣΑΠ, ΔΑΠ σε mmHg - AD σε (cm<sup>2</sup> ÷ (dynes x 10<sup>6</sup>)),*

#### II. Αορτική Ενδοτικότητα (Aortic Compliance - AC):

$$= (\pi \times (AoS - AoD) \times AoD) \div (2 \times (\Sigma AP - \Delta AP))$$

*Μονάδες Μέτρησης:*

*AoS, AoD σε cm - ΣΑΠ, ΔΑΠ σε mmHg - AC σε cm<sup>2</sup> ÷ mmHg,*

#### III. Δείκτης Αορτικής Σκληρίας (Aortic Stiffness Index - ASI):

$$= (AoD \times \ln(\Sigma AP \div \Delta AP)) \div (AoS - AoD)$$

*Μονάδες Μέτρησης:*

*AoS, AoD σε cm - ΣΑΠ, ΔΑΠ σε mmHg - ASI μέγεθος χωρίς μονάδες.*

### 5.5.3 Μη-Επεμβατικές Μετρήσεις

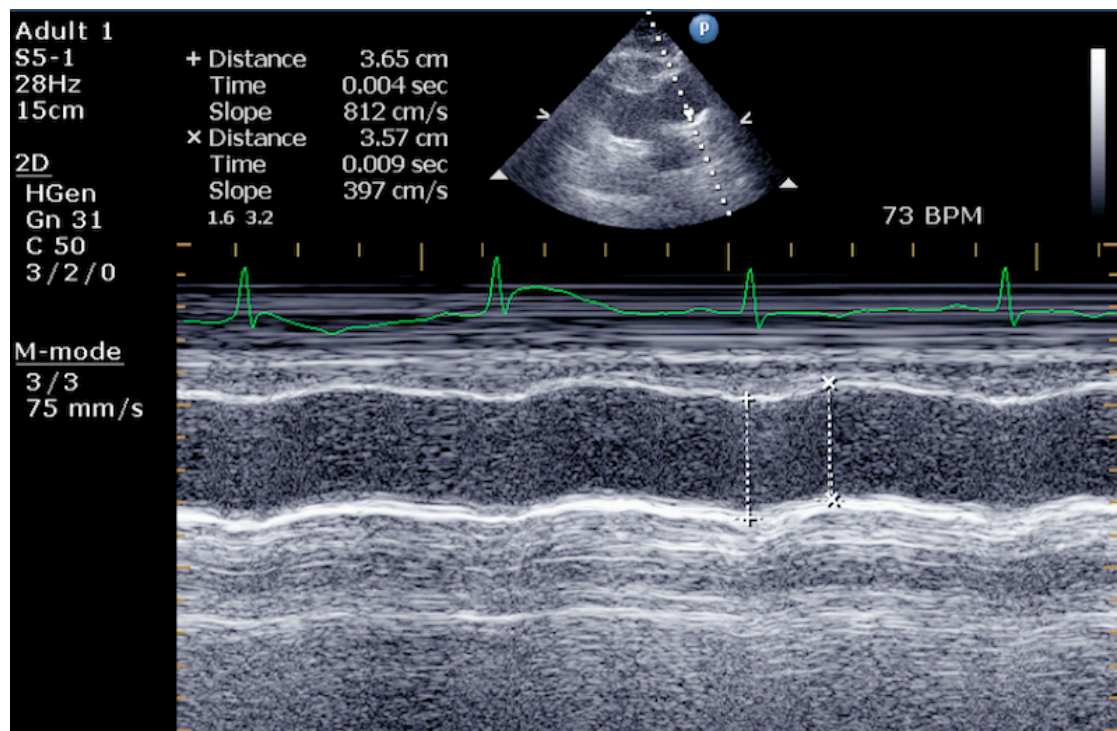
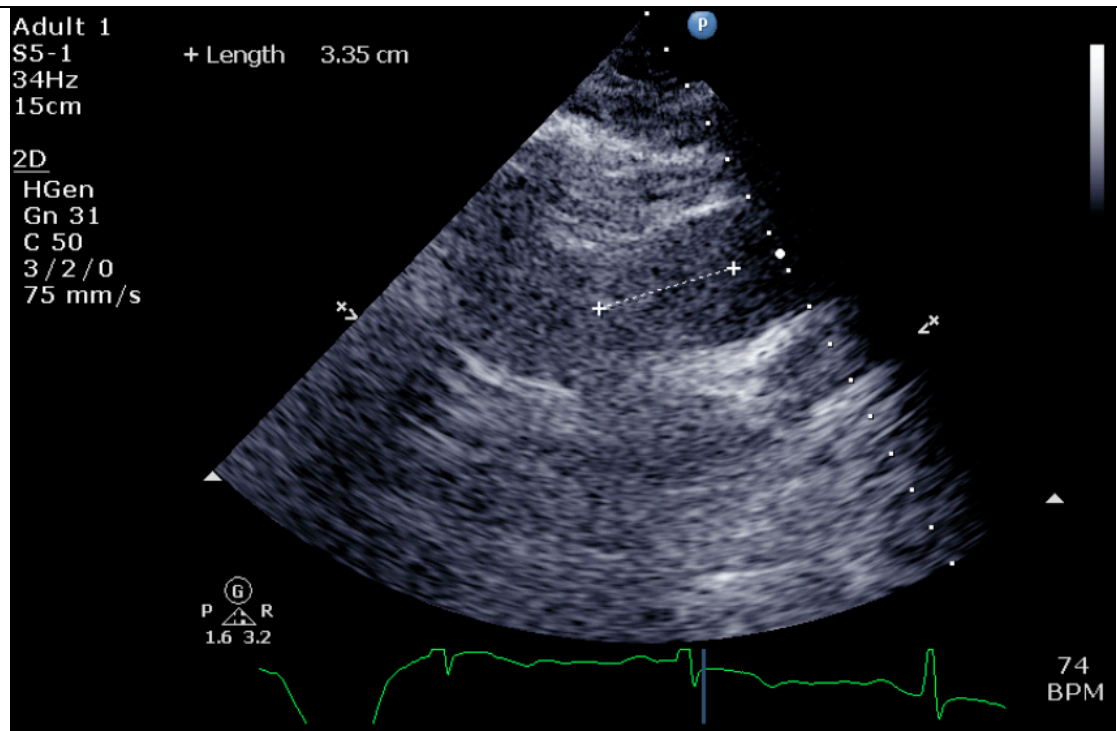
Οι μη-επεμβατικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε δύο φάσεις: α) προ της διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας, β) 7 ( $\pm 2$ ) ημέρες μετά την επέμβαση και γ) 1 μήνα ( $\pm 5$  ημέρες) μετά την επέμβαση. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν νωρίς το πρωί (μεταξύ 08:00 και 10:00 π.μ.). Οι ασθενείς τέθηκαν σε ύπτια θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά της ώρας προ της πραγματοποίησης των μετρήσεων. Οι ασθενείς δεν είχαν καταναλώσει τροφή, αφέψημα (τσάι, καφές κ.ο.κ) ούτε είχαν κάνει χρήση καπνού προ των μετρήσεων.

Ακολούθως εκτιμήθηκε η αρτηριακή πίεση των ασθενών. Οι μετρήσεις της ΣΑΠ και ΔΑΠ πραγματοποιήθηκαν βάσει των Κοινών Κατευθυντήριων Οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας που εκδόθηκαν το 2007 (142). Χρησιμοποιήθηκε σφυγμομανόμετρο με περιχειρίδα και χρήση στηθοσκοπίου. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στον αριστερό βραχίονα (αριστερή βραχιόνιο αρτηρία). Οι ήχοι του Korotkoff χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των επιπέδων ΣΑΠ και ΔΑΠ (φάση-I, εμφάνιση τόνου, και φάση-V, εξαφάνιση, αντίστοιχα).

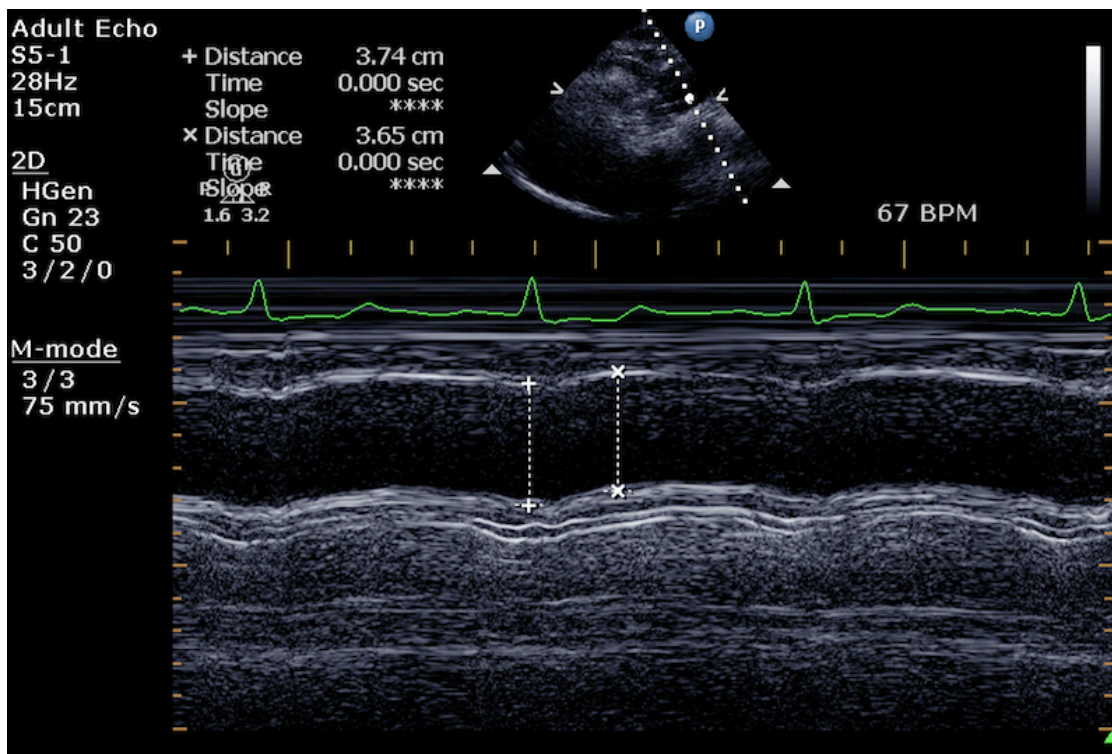
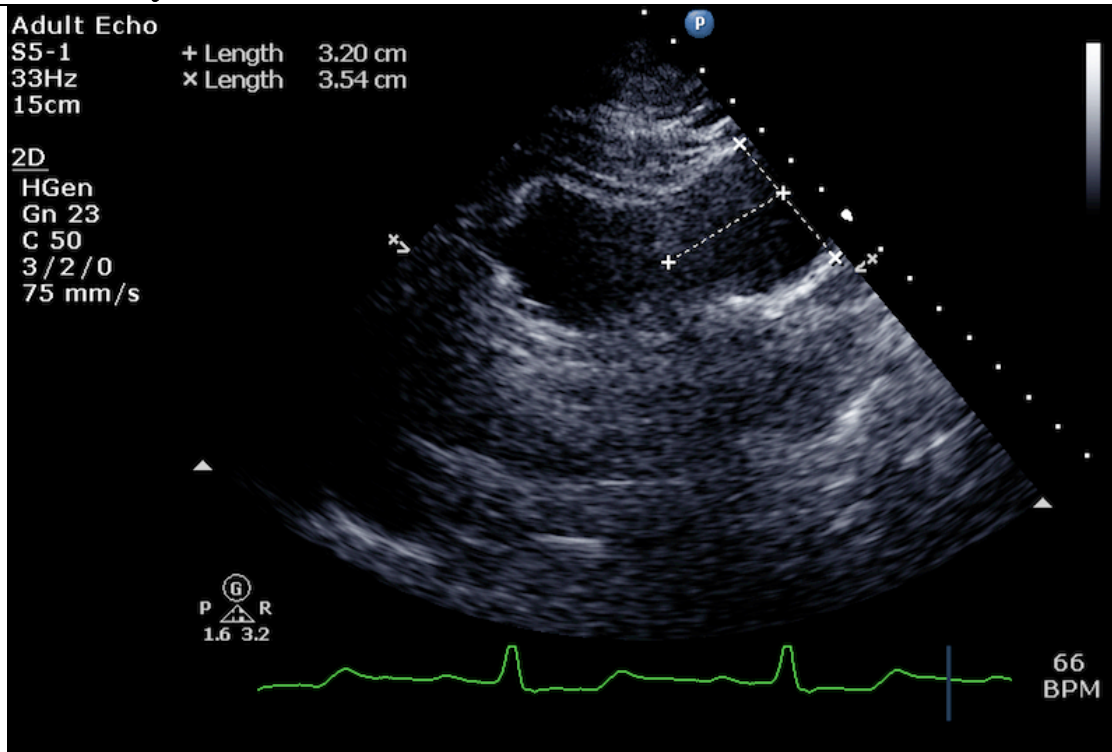
Στη συνέχεια υπό την καθοδήγηση δύο διαστάσεων διαχωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας πραγματοποιήθηκε εκτίμηση των διαστάσεων της αορτής υπό M-Mode (Εικόνα 10, Εικόνα 11) (14,143). Χρησιμοποιήθηκε αριστερή παραστερνική τομή κατά τον επιμήκη άξονα. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε απόσταση τουλάχιστον 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας. Η απόσταση από την αορτική ρίζα καταγράφηκε ώστε να χρησιμοποιηθεί η αυτή (κατά προσέγγιση) και για τις δύο μετρήσεις

(προ- & μετά- της επέμβασης). Τα σημεία κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου κατά τα οποία πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις επιλέχθηκαν βάσει της παράλληλης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής. Το μέγιστο της συστολικής φάσης (μέτρηση AoS) θεωρήθηκε ότι αντιστοιχεί αμέσως προ του επάρματος T, ενώ το μέγιστο της διαστολικής φάσης (μέτρηση AoD) στην κορύφωση του συμπλέγματος QRS.

Εικόνα 10. Υπερηχογραφική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής πριν τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.



Εικόνα 11. Υπερηχογραφική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής μετά τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.





#### 5.5.4 Επεμβατικές Μετρήσεις

Οι επεμβατικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο κατά τη συνεδρία της διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις σε δύο χρονικές στιγμές: α) αμέσως πριν και β) αμέσως μετά την διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.

Πριν την επέμβαση όλοι οι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (p.o. 100 mg ανά ημέρα). Επιπλέον, την ημέρα της επέμβασης χορηγήθηκε εφάπαξ δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης (p.o. 300 mg). Κατά τη διάρκεια της επέμβασης χορηγήθηκε στους ασθενείς μη κλασματική ηπαρίνη (i.v., δόση προσαρμοσμένη βάσει του σωματικού βάρους) με στόχο την επίτευξη ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (activated clotting time - ACT) μεταξύ 250 και 300 sec κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Μετά την επέμβαση χορηγήθηκε δόση συντήρησης κλοπιδογρέλης (p.o. 75 mg ανά ημέρα) για τουλάχιστον 6 μήνες και ακετυλοσαλικυλικού οξέος εφ' όρου ζωής (p.o. 100 mg ανά ημέρα).

Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στο Α' Καρδιολογικό Αιμοδυναμικό Εργαστήριο του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό άσηπτες συνθήκες. Η αγγειακή πρόσβαση επιτεύχθηκε με διαδερμική μέθοδο μέσω της μηριαίας αρτηρίας ή με χειρουργική αποκάλυψη μέσω της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας. Για τη σύγκλιση του αγγείου μετά την επέμβαση χρησιμοποιήθηκε η συσκευή διαδερμικής τοποθέτησης αγγειακών ραφών Prostar XL (Abbott Vascular, Abbott Park, Ill) (144). Η επέμβαση πραγματοποιήθηκε υπό τοπική αναισθησία (s.c. λιδοκαΐνη 1% στο σημείο της παρακέντησης) και

ήπια καταστολή (προποφόλη, μιδαζολάμη - οι δόσεις καθορίστηκαν από ειδικό αναισθησιολόγο) ή ολική νάρκωση (προποφόλη, μιδαζολάμη - οι δόσεις καθορίστηκαν από ειδικό αναισθησιολόγο) κατά την κρίση των ιατρών.

Πριν την εμφύτευση της αορτικής βιοπρόσδεσης πραγματοποιήθηκε αορτική αγγειογραφία και ακολούθως βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι (διαμέτρου 22-25 mm) υπό ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση. Ακολούθως, η βιοπροσδετική βαλβίδα τύπου CoreValve (Medtronic Inc, Luxembourg) προωθήθηκε ανάδρομα, με τη χρήση οδηγού σύρματος, εντός του αορτικού δακτυλίου και εκπτύχθηκε εντός της φυσικής αορτικής βαλβίδας. Τέλος, η ορδή θέση τοποδότησης και η λειτουργικότητα της βιοπρόσδεσης αξιολογήθηκε με νέα αορτογραφία.

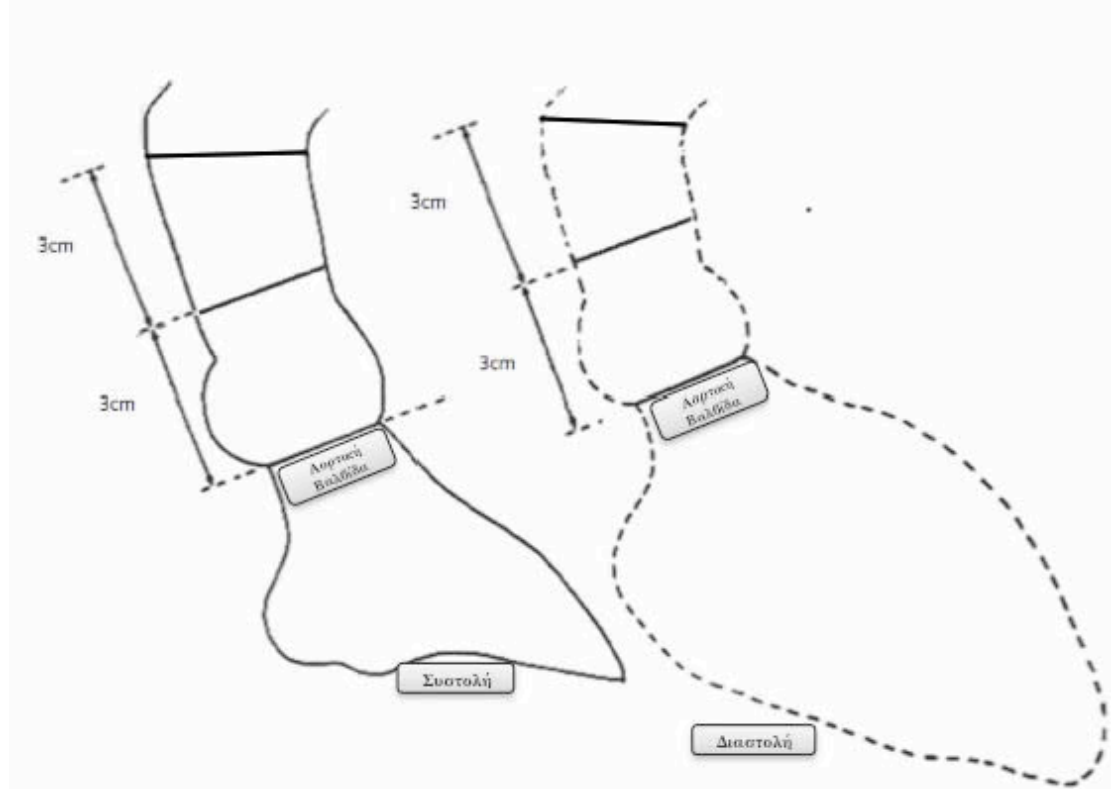
Η μέθοδος εκτίμησης των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής που ακολουθήθηκε έχει περιγραφεί, ήδη από το 1987, από τους Στεφανάδη Χ. και συν. (140). Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο επίπεδο της αορτής με τη χρήση επεμβατικού συστήματος συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (Truwave Pressure Transducer - Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA). Η αρτηριακή πίεση στο επίπεδο της αορτικής ρίζας πραγματοποιήθηκε ακριβώς προ της αορτογραφίας, η οποία και χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των διαστάσεων της αορτής. Η αορτογραφία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση καθετήρα τύπου pigtail (Export - Boston Scientific, Natick, MA, USA) ο οποίος έφερε ακτινοσκιερά οδηγία σημεία τα οποία απείχαν μεταξύ τους 1 cm. Ο καθετήρας προωθήθηκε στην αορτική ρίζα και με τη βοήθεια αυτόματου εγχυτή (Mark V ProVis Angiographic Injection System - MedRad Inc., Indianola, PA, USA) χορηγήθηκαν 25 cc σκιαγραφικού μέσου εντός 1,5 sec. Για την αορτογραφία επιλέχθηκε σε κάθε ασθενή η

προβολή κατά την οποία απεικονίζονταν βέλτιστα και οι τρεις αορτικές πτυχές (συνήθως αριστερή πλάγια προβολή  $0^{\circ}$ - $20^{\circ}$ ) και ήταν η ίδια για τις λήψεις πριν και μετά την επέμβαση.

---

**Εικόνα 12. Σκαρίφημα μέτρησης διαστάσεων αορτής μέσω αγγειογραφικής εικόνας.**

---



---

*Τροποποιημένο από (140)*

---

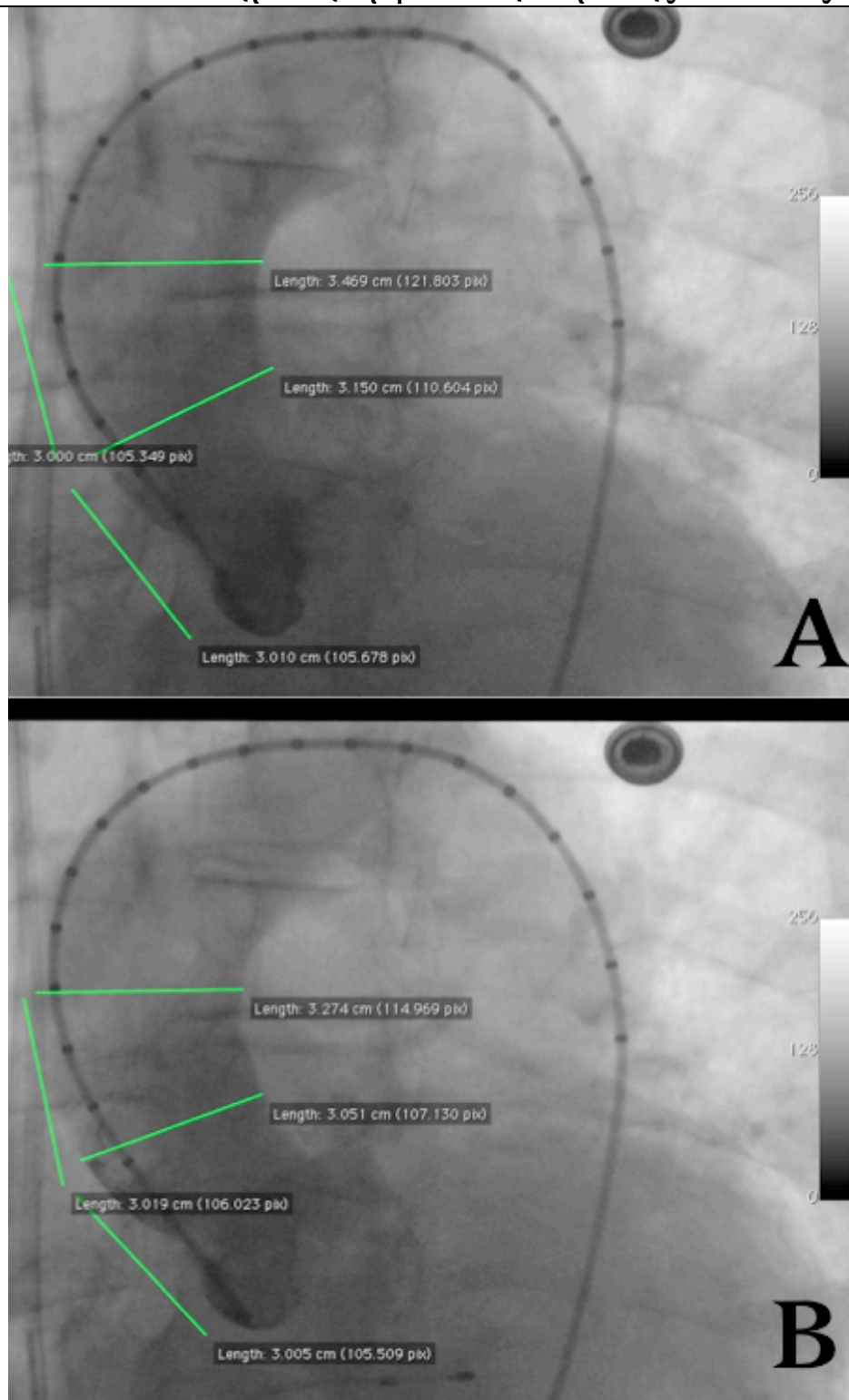
Οι ψηφιακές καταγραφές που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των δεικτών ελαστικότητας της αορτής πραγματοποιήθηκαν σε δύο φάσεις: α) κατά την αορτογραφία αμέσως πριν την εκτέλεση της προδιαστολής της φυσικής αορτικής βαλβίδας με μπαλόνι και β) κατά την τελική αορτογραφία, μετά την εμφύτευση της βιοπρόσδεσης.

Οι μετρήσεις των διαστάσεων της αορτής έγιναν σε δεύτερο χρόνο από το ψηφιακό αντίγραφο της επέμβασης. Το λογισμικό OsirisX v.4.1 για MacOS χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις (145,146). Για τη βαθμονόμηση (calibration), όσον αφορά τη μετρική εκτίμηση των

διαστάσεων, χρησιμοποιήθηκε η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών οδηγών σημείων του καθετήρα pig-tail - η απόσταση αυτή όπως ήδη αναφέρθηκε ήταν σταθερή και ίση με 1 cm. Για το σκοπό αυτό, επιλέχθηκαν τα δύο διαδοχικά σημεία που α) βρίσκονταν εγκύτερα στην αορτική ρίζα και β) βρίσκονταν σε τμήμα του καθετήρα που δεν ήταν σε κάμψη. Ακολούθως ορίστηκαν οι χρονικές στιγμές που αντιστοιχούν στο μέγιστο της συστολικής και της διαστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου βάσει της κατάστασης διάνοιξης της αορτικής βαλβίδας (αμέσως προ της διάνοιξης και κατά το μέγιστο διάνοιξης της βαλβίδας, αντίστοιχα). Τέλος, πραγματοποιήθηκε μέτρηση της διαμέτρου της αορτής σε επίπεδο τουλάχιστον 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας και σε δεύτερο επίπεδο τουλάχιστον 3 cm άνωθεν του πρώτου επιπέδου (ήτοι ~ 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας). Η εκτέλεση μετρήσεων σε δύο διαφορετικά επίπεδα πραγματοποιήθηκε ώστε το άπω επίπεδο να μη βρίσκεται σε συνάφεια με το πλέγμα νιτινόλης της βιοπρόσδεσης. Σκαρίφημα της αγγειογραφικής εικόνας και των σημείων μετρήσεων παρουσιάζεται στην Εικόνα 12 και αποτελεί τροποποίηση αντιστοίχου των Στεφανάδη Χ. και συν. (140). Ενδεικτικές ψηφιακές καταγραφές από την παρούσα μελέτη παρουσιάζονται ακολούθως (Εικόνα 13, Εικόνα 14).

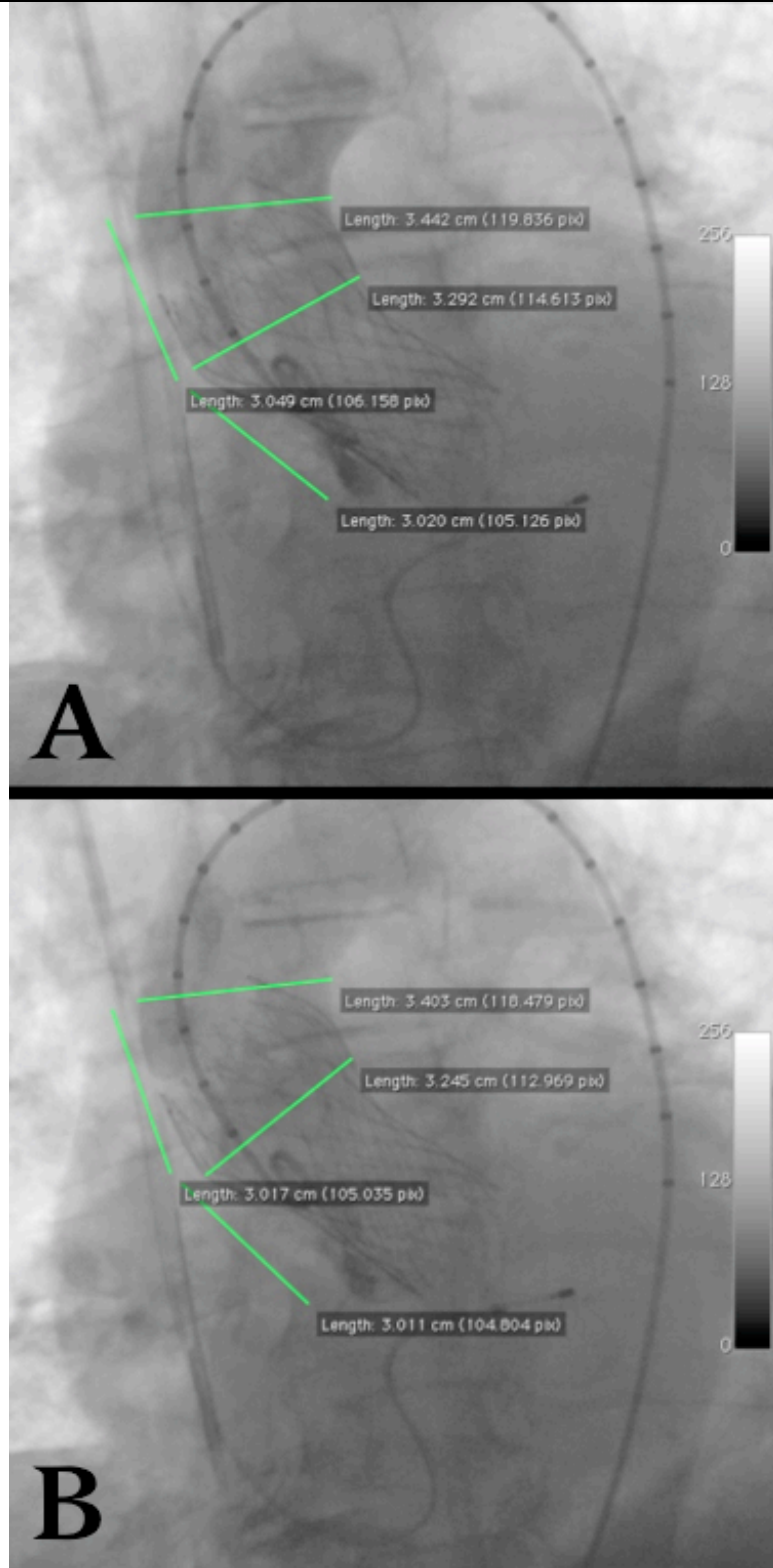
Σημειώνεται ότι οι ανωτέρω επεμβατικές πράξεις θα πραγματοποιούνται κατά τη διενέργεια διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας ανεξαρτήτως της παρούσας μελέτης. Η αορτογραφία πριν την έναρξη της διαδικασίας εμφύτευσης της βιοπρόσδεσης έχει σκοπό να επιβεβαιωθούν τα ανατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, ενώ η αορτογραφία μετά την επέμβαση πραγματοποιείται για να ελεγχθεί το αποτέλεσμα αυτής.

Εικόνα 13. Επεμβατική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής πριν από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.



A: Συστολή, B: Διαστολή

Εικόνα 14. Επεμβατική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.



A: Συστολή, B: Διαστολή

## 5.6 Στατιστική Ανάλυση

### 5.6.1 Εκτίμηση Μεγέθους Δείγματος

Το απαιτούμενο μέγεθος του δείγματος ( $n$ ) υπολογίστηκε βάσει μεθοδολογίας που περιέγραψε ο Pocock SJ (147). Σύμφωνα με την ανωτέρω προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος μαθηματικός τύπος:

$$n = (2\sigma^2 \div (\mu_2 - \mu_1)) \times f(\alpha, \beta)$$

Τα μεγέθη που αναφέρονται στον τύπο αντιστοιχούν στα χαρακτηριστικά του πιλοτικού πληθυσμού και στο προσδοκώμενο στατιστικό σφάλμα. Στην παρούσα μελέτη οι μεταβλητές του μαθηματικού τύπου αναλύονται ως εξής: « $\sigma$ » αντιστοιχεί στην παρατηρηθείσα τυπική απόκλιση της αορτικής διατασιμότητας του πιλοτικού δείγματος, « $\mu_1$ » αντιστοιχεί στην παρατηρηθείσα μέση τιμή του πιλοτικού δείγματος, « $\mu_2$ » αντιστοιχεί στην θεωρητική μέση τιμή του πιλοτικού δείγματος μετά την παρέμβαση (εδώ διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας), « $\alpha$ » αντιστοιχεί στο στατιστικό σφάλμα τύπου I, « $\beta$ » αντιστοιχεί στο στατιστικό σφάλμα τύπου II και « $f(\alpha, \beta)$ » αντιστοιχεί σε παράγωγο των  $\alpha$  και  $\beta$  και παρέχεται από πίνακες αναφοράς.

Στο πιλοτικό σκέλος της μελέτης εντάχθηκαν οι δέκα πρώτοι διαδοχικοί ασθενείς. Η αορτική διατασιμότητα όπως μετρήθηκε πριν από την διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας παρουσίασε  $\sigma = 1,11$ ,  $\mu_1 = 2,00 \text{ cm}^2 \div (\text{dyn}^1 \times 10^6)$ . Για την εκτίμηση της επιδιωκόμενης  $\mu_2$  χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την μελέτη των *Barbetseas I. και συν.* (143). Σύμφωνα με τους συγγραφείς η αορτική διατασιμότητα  $\sim 7$  ημέρες

μετά από χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας μειώθηκε κατά 0,54%. Συνεπώς, στοχεύοντας στην ανίχνευση αντίστοιχης μεταβολής, προκύπτει ότι  $\mu_2 = 0,92 \text{ cm}^2 \div (\text{dyn}^1 \times 10^6)$  ή  $3,08 \text{ cm}^2 \div (\text{dyn}^1 \times 10^6)$  για μείωση ή αύξηση αντίστοιχα της  $\mu_1$ . Θεωρώντας ως αποδεκτό στατιστικό σφάλμα τύπου I («α») το επίπεδο 0,05 και στατιστικό σφάλμα τύπου II («β») το επίπεδο 0,10, τότε από τους πίνακες αναφοράς (147) προκύπτει ότι  $f(\alpha, \beta) = 10,5$ . Βάσει των ως άνω δεδομένων και υποθέσεων, κατόπιν εφαρμογής του προαναφερθέντος μαθηματικού τύπου και για ανάλυση σχετιζόμενων δειγμάτων, προκύπτει ότι το ελάχιστο μέγεθος πληθυσμού για να αναδειχθεί στατιστικώς σημαντική διαφορά είναι ~22 άτομα. Λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο μη επιτυχούς ολοκλήρωσης της παρακολούθησης για όλους τους ασθενείς που αρχικά θα εντάσσονταν στη μελέτη τέθηκε στόχος ένταξης ~30 ασθενών.

### 5.6.2 Αποκλεισμός Ακραίων Τιμών

Για τον αποκλεισμό των ακραίων τιμών χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία των z-score (148). Ως παράμετρος αναφοράς επιλέχθηκε η αορτική διατασιμότητα όπως αυτή εκτιμήθηκε υπερηχογραφικά. Υπολογίσθηκαν οι τιμές z-score για την α) αορτική διατασιμότητα i) προεπεμβατικά, ii) στις 7 ημέρες μετεπεμβατικά και iii) στον 1 μήνα μετεπεμβατικά και β) για τη μεταβολή (απόλυτη και εκατοστιαία) της αορτικής διατασιμότητας i) μεταξύ προεπεμβατικής τιμής και 7 ημερών μετά την επέμβαση και ii) μεταξύ προεπεμβατικής τιμής και 1 μήνα μετά την επέμβαση. Από τη μελέτη αποκλείστηκε όποιος ασθενής εμφάνισε τιμή z-score >3 για οποιαδήποτε από τις ως άνω μεταβλητές.



### 5.6.3 Στατιστικός Έλεγχος Υποθέσεων

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm 1$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm 1$  standard deviation) εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά. Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκε με την μη-παραμετρική δοκιμασία Shapiro-Wilk και με τη χρήση ιστογραμμάτων. Οι διαφορές μεταξύ των συνεχών μεταβλητών πριν και μετά την πραγματοποίηση της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας αξιολογήθηκαν με χρήση της δοκιμασίας Student's t-test ή της Wilcoxon Signed Rank δοκιμασίας για σχετιζόμενα δείγματα όσον αφορά τις συγκρίσεις μεταξύ δύο χρονικών στιγμών της μελέτης. Οι συγκρίσεις μεταξύ αρχικής καταγραφής - 7 ημέρες μετεπεμβατικά - 1 μήνας μετεπεμβατικά πραγματοποιήθηκαν με χρήση της κατά Friedman μη παραμετρικής δοκιμασίας για σχετιζόμενα δείγματα.

Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτη τιμή (ποσοστό %), εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά. Οι διαφορές μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας  $X^2$  με χρήση της διόρθωσης συνεχείας ή της κατά Fisher τροποποίησης όπου αυτό αντιστοιχούσε. Οι συγκρίσεις μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών όσον αφορά δύο χρονικές στιγμές (π.χ. παραβαλβιδική διαφυγή 7 ημέρες και 1 μήνα μετά την επέμβαση) πραγματοποιήθηκαν με χρήση της δοκιμασίας McNemar για σχετιζόμενα δείγματα.

Ως στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές  $p < 0,05$ . Όλες οι στατιστικές αναλύσεις ήταν αμφίπλευρες (two-tailed) και πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό SPSS 19,0 για λειτουργικό σύστημα MacOs (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## **6. Αποτελέσματα**

### **6.1 Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος μελέτης**

Από ένα αρχικό δείγμα 33 διαδοχικών ασθενών, μετά τον αποκλεισμό εκείνων που παρουσίασαν ακραίες τιμές (2 άνδρες, 1 γυναίκα), στη μελέτη εντάχθηκαν τελικά 30 ασθενείς (14 άνδρες) με ηλικιακό εύρος από 70 έως 88 έτη. Περίπου 73% του πληθυσμού έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, ~33% από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ~53% από δυσλιπιδαιμία, ~13% ήταν καπνιστές, ενώ ~43% έπασχε από στεφανιαία νόσο. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από συμπτωματική σοβαρή αορτική στένωση (εμβαδό στομίου αορτικής βαλβίδας  $0,61 \pm 0,16 \text{ cm}^2$ ).

Βάσει της ταξινόμησης της καρδιακής λειτουργικότητας κατά την κλίμακα NYHA, το ~77% των ασθενών ανήκε στην κατηγορία III και το ~20% στην κατηγορία IV (συνολικά  $3,17 \pm 0,46$ ). Τέλος, ο εκτιμώμενος διεγχειρητικός κίνδυνος σε πιθανή χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας κυμαινόταν, βάσει της κλίμακας Logistic EuroSCORE (137), από ~ 19 έως 57 %. Αναλυτικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα 3.

### **6.2 Στοιχεία διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν με επιτυχία σε διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας με χρήση της βιοπρόσδεσης CoreValve (Medtronic Inc., Luxembourg). Η βιοπροσδετική βαλβίδα προωδήθηκε στην αορτική ρίζα διαμέσω της δεξιάς λαγονίου αρτηρίας σε 17 περιπτώσεις, της αριστερής λαγονίου αρτηρίας σε 8 περιπτώσεις, ενώ η

διϋποκλειδίου προσπέλαση (μέσω της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας) εφαρμόσθηκε σε 5 ασθενείς. Κατά την επέμβαση, γενική αναισθησία χορηγήθηκε σε 17 ασθενείς, ενώ 13 ασθενείς έλαβαν μόνον τοπική αναισθησία και μέδη.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προδιαστολή της φυσικής αορτικής βαλβίδας με μπαλόνι. Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε η βιοπροσδετική βαλβίδα τύπου CoreValve (Medtronic, Inc.) - στους μισούς αντιστοιχούσε το προφίλ 26 mm και στους άλλους μισούς το προφίλ 29 mm της αυτής βιοπρόσδεσης. Μετά την εμφύτευση της βιοπρόσδεσης, διαστολή με μπαλόνι εφαρμόσθηκε μόνον σε τρεις περιπτώσεις.

---

**Πίνακας 3. Βασικά Χαρακτηρικά Δείγματος Μελέτης.**

---

Ασθενείς, ν	30
Άνδρες, ν (%)	14 (46,7)
Ηλικία, έτη	79,9 ± 4,7
Ύψος, cm	163,8 ± 8,3
Βάρος, kg	69,6 ± 10,6
Αρτηριακή Υπέρταση, ν (%)	22 (73,3)
Σακχαρώδης Διαβήτης, ν (%)	10 (33,3)
Δυσλιπιδαιμία, ν (%)	16 (53,3)
Κάπνισμα, ν (%)	4 (13,3)
Στεφανιαία Νόσος, ν (%)	13 (43,3)
Ταξινομήση κατά NYHA	3,17 ± 0,46
AVA, cm <sup>2</sup>	0,61 ± 0,16
AVA-I, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0,35 ± 0,10
Μέση Κλίση Πίεσης AV, mmHg	50,1 ± 16,2
Μέγιστη Κλίση Πίεσης AV, mmHg	83,8 ± 26,5
ΤΔΔΑΚ, mm	46,7 ± 6,6
ΚΕΑΚ, %	50,4 ± 10,7
Logistic EuroSCORE, %	27,8 ± 8,5

---

*ΚΕΑΚ: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας, ΤΔΔΑΚ: Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, AV: Αορτική Βαλβίδα, AVA: Aortic Valve Area - Εμβαδό Στομίου Αορτικής Βαλβίδας, AVA-I: Aortic Valve Area - Index, NYHA: New York Heart Association.*

---

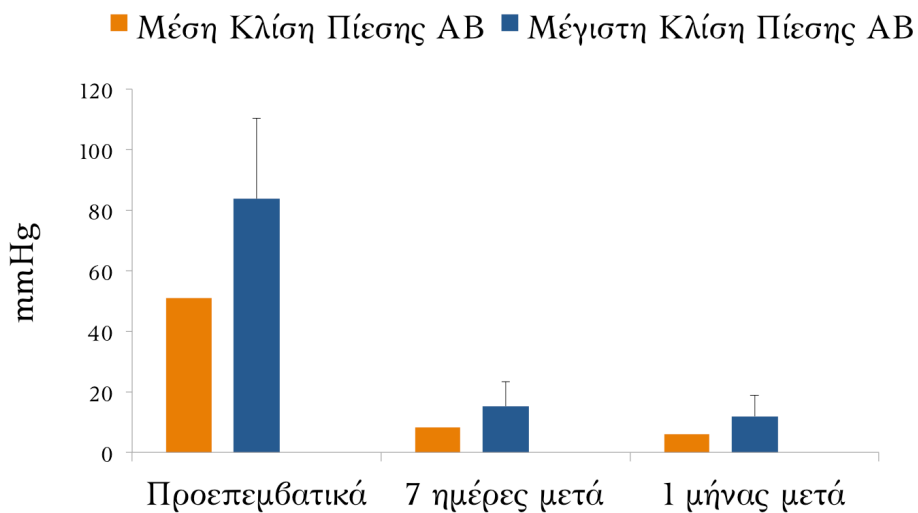
### 6.3 Κλινική & υπερηχογραφική μετεπεμβατική αξιολόγηση ασθενών

Βάσει της κατά NYHA ταξινόμησης της καρδιακής λειτουργικότητας, η συμπτωματολογία των ασθενών υποχώρησε σημαντικά ( $p < 0,001$ ) 7 ημέρες μετά την επέμβαση (από  $3,17 \pm 0,46$  σε  $1,43 \pm 0,68$ ), αποτέλεσμα που διατηρήθηκε και 1 μήνα μετά την επέμβαση ( $1,43 \pm 0,68$ ).

---

**Διάγραμμα 3. Μέση και μέγιστη διαβαλβιδική κλίση πίεσης αορτικής βαλβίδας (AB).**

---



---

Συγκρίσεις για μέση κλίση πίεσης: Συνολικά:  $p < 0,001$  - «Προεπεμβατικά» vs. «7 ημέρες μετά» ή «1 μήνας μετά»:  $p < 0,001$  - «7 ημέρες μετά» vs. «1 μήνας μετά»:  $p = 0,364$ ,

Συγκρίσεις για μέγιστη κλίση πίεσης: Συνολικά:  $p < 0,001$  - «Προεπεμβατικά» vs. «7 ημέρες μετά» ή «1 μήνας μετά»:  $p < 0,001$  - «7 ημέρες μετά» vs. «1 μήνας μετά»:  $p = 0,364$ ,

---

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της λειτουργίας της αορτικής βιοπρόσδεσης ανέδειξε σημαντική μείωση της μέσης και της μέγιστης αορτικής διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης στις 7 ημέρες μετά την επέμβαση, αποτέλεσμα που παρέμεινε σταθερό και στον 1 μήνα.

Συγκεκριμένα η μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης μειώθηκε ως ακολούθως: από  $51,1 \pm 16,3$  mmHg κατά την αρχική καταγραφή, σε  $8,2 \pm 4,4$  mmHg 7 ημέρες μετά την επέμβαση, σε  $5,9 \pm 3,7$  mmHg 1 μήνα μετά την επέμβαση -  $p < 0,001$ . Αντίστοιχα, η μέγιστη διαβαλβιδική κλίση μειώθηκε ως ακολούθως: από  $83,8 \pm 26,5$  mmHg κατά την αρχική καταγραφή, σε  $15,2 \pm 8,2$  mmHg 7 ημέρες μετά την επέμβαση, σε  $11,9 \pm 7,0$  mmHg 1 μήνα μετά την επέμβαση -  $p < 0,001$ . Οι ως άνω μεταβολές καθώς και οι συγκρίσεις μεταξύ των υπο-ομάδων παρουσιάζονται στο Διάγραμμα 3.

Επιπλέον, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας αυξήθηκε μετά την επέμβαση από  $50,4 \pm 10,7$  % (προεπεμβατικά), σε  $53,1 \pm 8,7$  (7 ημέρες μετά την επέμβαση) σε  $53,1 \pm 9,3$  (1 μήνας μετά την επέμβαση),  $p = 0,020$ . Η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία μειώθηκε μετά την επέμβαση από  $44,0 \pm 12,9$  mmHg (προεπεμβατικά), σε  $35,9 \pm 13,0$  mmHg (7 ημέρες μετά την επέμβαση) σε  $32,5 \pm 15,4$  (1 μήνας μετά την επέμβαση),  $p = 0,020$ .

Αναλυτικά στοιχεία για την ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, την ύπαρξη παραβαλβιδικής διαφυγής και την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Τέλος, μετά την επέμβαση απαιτήθηκε νοσηλεία  $7,8 \pm 2,6$  ημερών μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο.

Πίνακας 4. Εκτίμηση βαλβιδικής λειτουργίας πριν και μετά την επέμβαση (7 ημέρες και 1 μήνας).

	Πριν <sup>*#</sup>	7 ημέρες <sup>*</sup>	1 μήνας <sup>#</sup>	p
<b>Αορτική Βαλβίδα</b>				
Ανεπάρκεια				
0-I/IV, ν (%)	22 (73,3)	29 (96,7)	29 (96,7)	<sup>*</sup> <b>0,039</b>
II-III/IV, ν (%)	8 (26,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	<sup>#</sup> <b>0,039</b>
Παραβαλβιδική Διαφυγή				
Όχι, ν (%)	-	17 (56,7)	17 (56,7)	
Μικρή, ν (%)	-	12 (40,0)	12 (40,0)	0,543
Μέτρια, ν (%)	-	1 (3,3)	1 (3,3)	
<b>Μιτροειδής Βαλβίδα</b>				
Ανεπάρκεια				
0-I/IV, ν (%)	19 (63,3)	20 (66,7)	23 (76,7)	<sup>*</sup> <b>0,006</b>
II-III/IV, ν (%)	11 (36,7)	10 (33,3)	7 (23,3)	<sup>#</sup> <b>0,006</b>

<sup>\*</sup> «Πριν» vs, «7 ημέρες μετά», <sup>#</sup> «Πριν» vs, «1 μήνας μετά»

#### 6.4 Μη-επεμβατική αξιολόγηση αορτικής ελαστικότητας

Ακολούθως, (Πίνακας 5), παρουσιάζονται αναλυτικά τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά (ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΠΠ, ΜΑΠ), η διάμετρος της αορτής (ΑoS, ΑoD) καθώς και οι υπολογισθέντες δείκτες ελαστικότητας (αορτική διατασιμότητα, δείκτης αορτικής σκληρίας, αορτική ενδοτικότητα) όπως εκτιμήθηκαν υπερηχογραφικά πριν και μετά την διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.

Η ΣΑΠ παρέμεινε αμετάβλητη μετεπεμβατικά. Η ΔΑΠ μειώθηκε μετεπεμβατικά ( $p < 0,001$ ) από 70,4 mmHg προεπεμβατικά σε 62,6 mmHg και 67,2 mmHg στις 7 και 30 ημέρες μετεπεμβατικά, αντίστοιχα (προεπεμβατικά vs. 7 ημέρες -  $p < 0,001$ , προεπεμβατικά vs. 1 μήνας -  $p = 0,085$ , 7 ημέρες vs. 1 μήνας -  $p = 0,136$ ).

Η ΠΠ μειώθηκε μετεπεμβατικά ( $p = 0,05$ ) από 57,6 mmHg προεπεμβατικά σε 62,2 mmHg και 58,4 mmHg στις 7 και 30 ημέρες μετεπεμβατικά, αντίστοιχα (προεπεμβατικά vs. 7 ημέρες -  $p = 0,060$ , προεπεμβατικά vs. 1 μήνας -  $p = 0,999$ , 7 ημέρες vs. 1 μήνας -  $p = 0,0526$ ).

Η ΜΑΠ μειώθηκε μετεπεμβατικά ( $p = 0,003$ ) από 89,6 mmHg προεπεμβατικά σε 83,3 mmHg και 86,7 mmHg στις 7 και 30 ημέρες μετεπεμβατικά, αντίστοιχα (προεπεμβατικά vs. 7 ημέρες -  $p = 0,004$ , προεπεμβατικά vs. 1 μήνας -  $p = 0,085$ , 7 ημέρες vs. 1 μήνας -  $p = 0,905$ ).

Οι συστολικές και διαστολικές διαστάσεις της αορτής δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά.

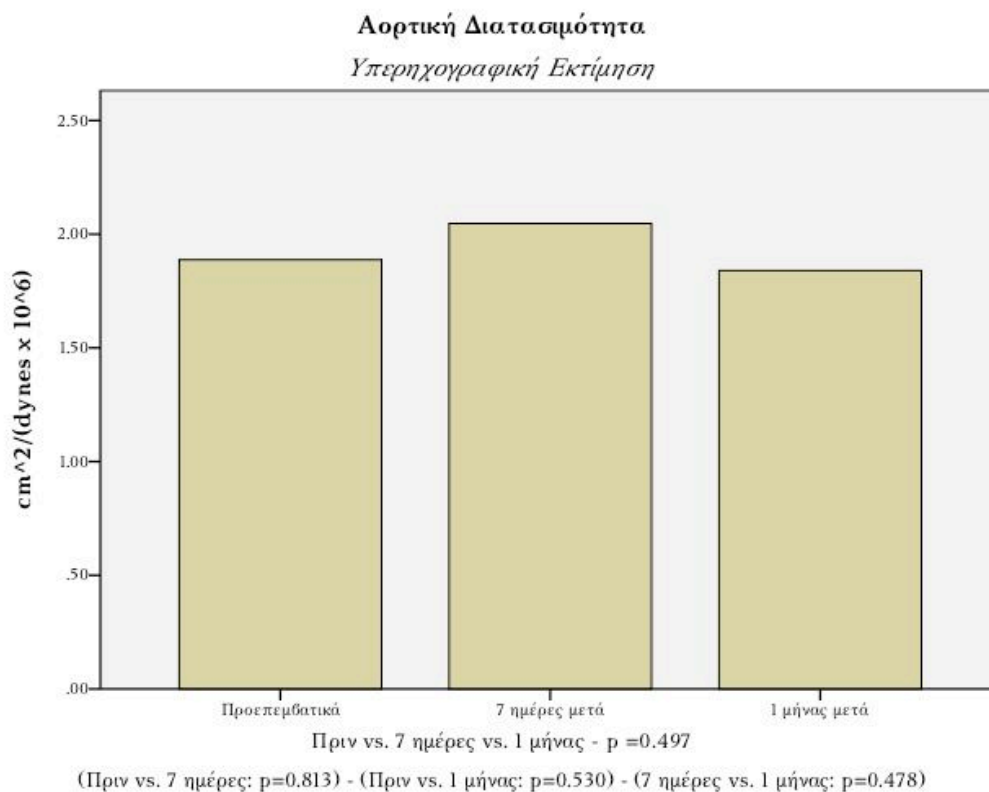
Τέλος, η αορτική διατασιμότητα, ο δείκτης αορτικής σκληρίας και η αορτική ενδοτικότητα δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά (αναλυτικά στοιχεία και συγκρίσεις: Διάγραμμα 4 έως Διάγραμμα 9).



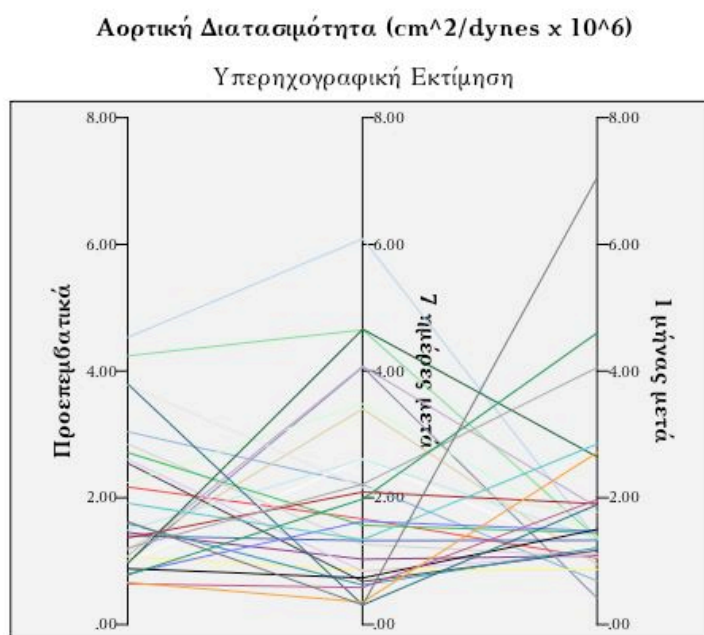
**Πίνακας 5. Υπερηχογραφική Εκτίμηση Αορτικής Ελαστικότητας πριν και μετά την επέμβαση (7 ημέρες και 1 μήνας).**

	Πριν	7 ημέρες	1 μήνας	<i>p</i>
<b>Αιμοδυναμικά Χαρακτηριστικά - Διάμετρος Αορτής</b>				
ΣΑΠ, mmHg	128,0 ± 16,4	124,7 ± 17,0	125,6 ± 15,3	0,427
ΔΑΠ, mmHg	70,4 ± 7,7	62,6 ± 11,0	67,2 ± 8,1	<b>&lt;0,001</b>
ΠΠ, mmHg	57,6 ± 15,0	62,2 ± 16,1	58,4 ± 14,8	<b>0,05</b>
ΜΑΠ, mmHg	89,6 ± 8,9	83,3 ± 10,9	86,7 ± 8,5	<b>0,003</b>
ΑoS, cm	3,5 ± 0,3	3,5 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,071
ΑoD, cm	3,3 ± 0,3	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	0,206
<b>Δείκτες Ελαστικότητας</b>				
AD, cm <sup>2</sup> /(dynes*10 <sup>6</sup> )	1,89 ± 1,11	2,05 ± 1,50	1,84 ± 1,34	0,497
ASI	11,4 ± 6,5	15,6±14,9	12,1 ± 6,6	0,356
AC, cm <sup>2</sup> /mmHg	0,021 ± 0,011	0,020 ± 0,013	0,020 ± 0,017	0,356
<p><i>ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, ΠΠ: Πίεση Παλμού, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, AD: Αορτική Διατασιμότητα, AC: Αορτική Ενδοτικότητα, ΑoS: Συστολική Αορτική Διάμετρος, ΑoD: Διαστολική Αορτική Διάμετρος, ASI: Δείκτης Αορτικής Σκληρίας, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation - Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας</i></p>				

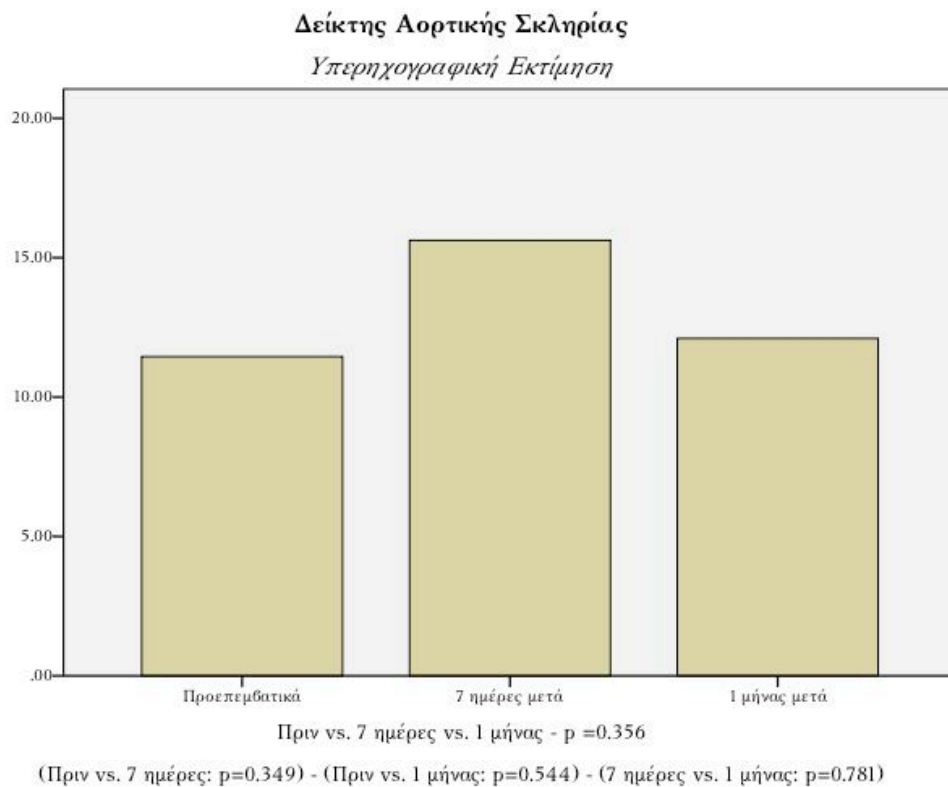
**Διάγραμμα 4. Μεταβολή μέσης αορτικής διατασιμότητας (υπερηχογραφική εκτίμηση).**



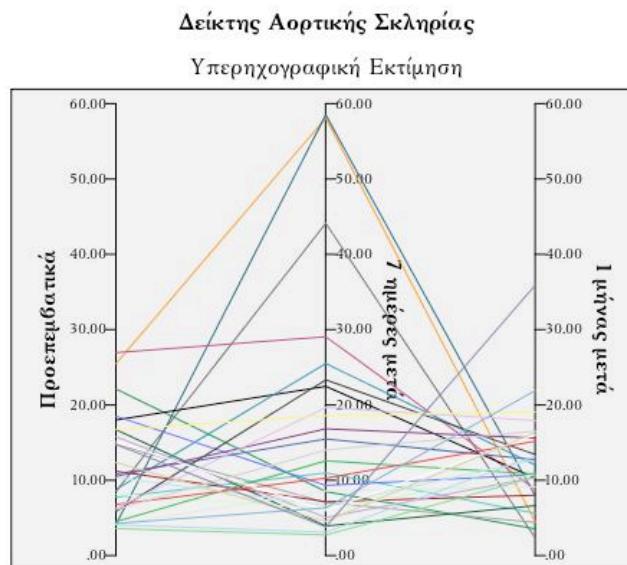
**Διάγραμμα 5. Μεταβολή αορτικής διατασιμότητας για κάθε ασθενή (υπερηχογραφική εκτίμηση).**



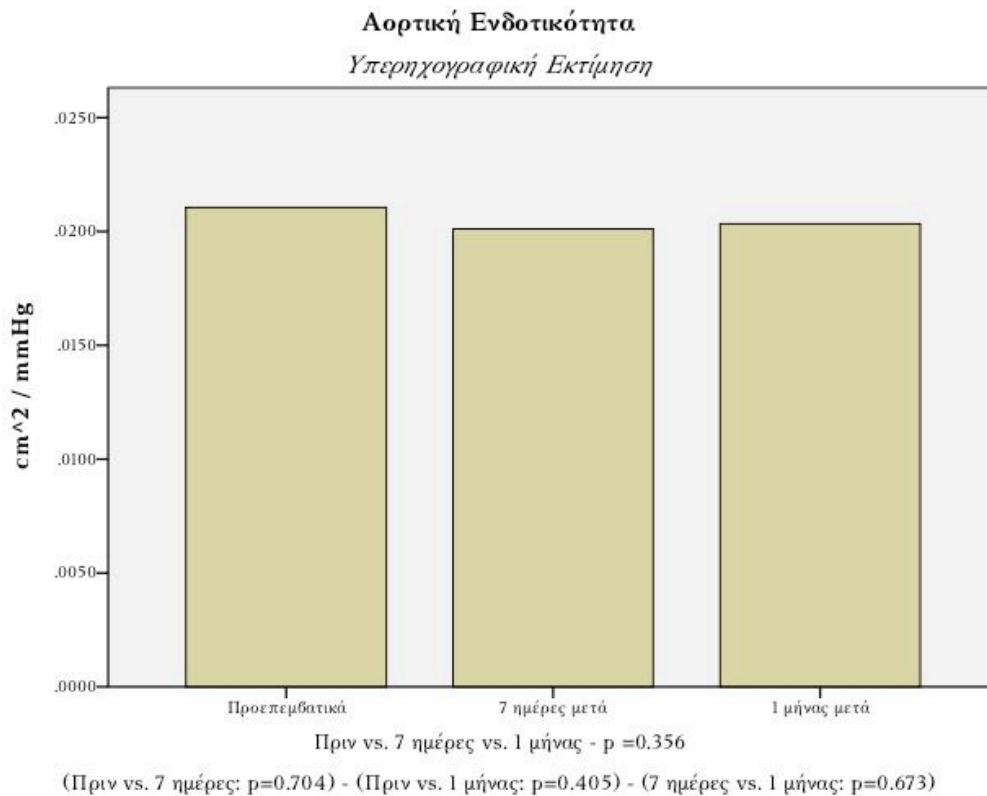
**Διάγραμμα 6. Μεταβολή μέσου δείκτη αορτικής σκληρίας (υπερηχογραφική εκτίμηση).**



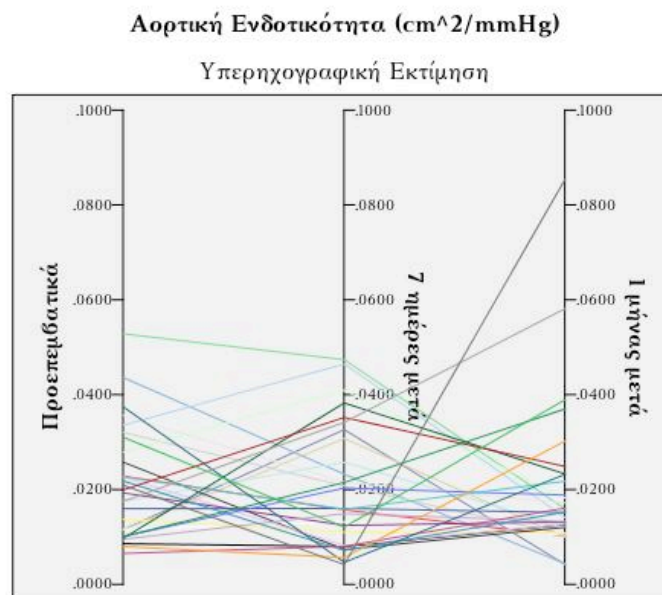
**Διάγραμμα 7. Μεταβολή δείκτη αορτικής σκληρίας για κάθε ασθενή (υπερηχογραφική εκτίμηση).**



**Διάγραμμα 8. Μεταβολή μέσης αορτικής ενδοτικότητας (υπερηχογραφική εκτίμηση).**



**Διάγραμμα 9. Μεταβολή αορτικής ενδοτικότητας για κάθε ασθενή (υπερηχογραφική εκτίμηση).**



## 6.5 Επεμβατική αξιολόγηση αορτικής ελαστικότητας

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται αναλυτικά τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά (ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΠΠ, ΜΑΠ), η διάμετρος της αορτής (ΑοS, ΑοD) καθώς και οι υπολογισθέντες δείκτες ελαστικότητας (αορτική διατασιμότητα, δείκτης αορτικής σκληρίας, αορτική ενδοτικότητα) όπως εκτιμήθηκαν με επεμβατικό τρόπο για τα επίπεδα 3 cm (Πίνακας 6) και 6 cm (Πίνακας 7) άνωθεν της αορτικής ρίζας κατά την διάρκεια της διακεθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας.

Όσον αφορά τις ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ παρέμειναν αμετάβλητες. Η ΠΠ αυξήθηκε μετεπεμβατικά ( $p=0,037$ ) από 66,7 mmHg προεπεμβατικά σε 76,1 mmHg μετεπεμβατικά. Η συστολική και διαστολική διάμετρος της αορτής παρέμεινε αμετάβλητη, τόσο στο επίπεδο των ~3 cm όσο και σε αυτό των ~6 cm άνωθεν της αορτικής βαλβίδας.

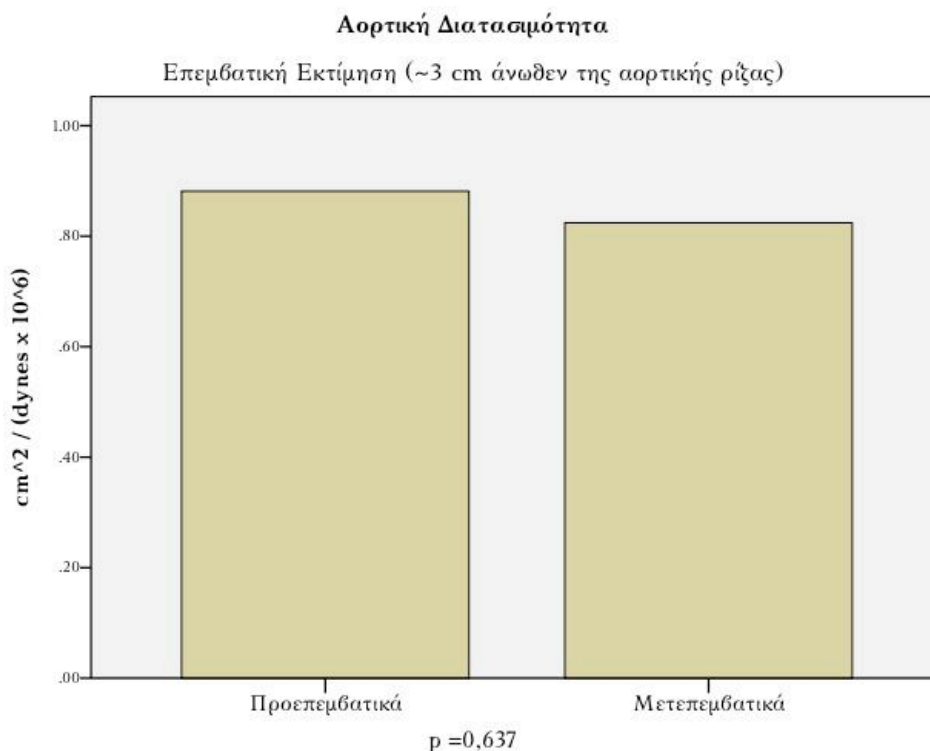
Η αορτική διατασιμότητα, ο δείκτης αορτικής σκληρίας και η αορτική ενδοτικότητα δεν μεταβλήθηκαν τόσο όσον αφορά το επίπεδο ~3cm άνωθεν της αορτικής βαλβίδας (αναλυτικά στοιχεία και συγκρίσεις: Διάγραμμα 10 έως Διάγραμμα 15) όσο και το επίπεδο ~6 cm άνωθεν της αορτικής βαλβίδας (αναλυτικά στοιχεία και συγκρίσεις: Διάγραμμα 16 έως Διάγραμμα 21).

Πίνακας 6. Αγγειογραφική εκτίμηση αορτικής ελαστικότητας στο επίπεδο 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας πριν και μετά την επέμβαση.

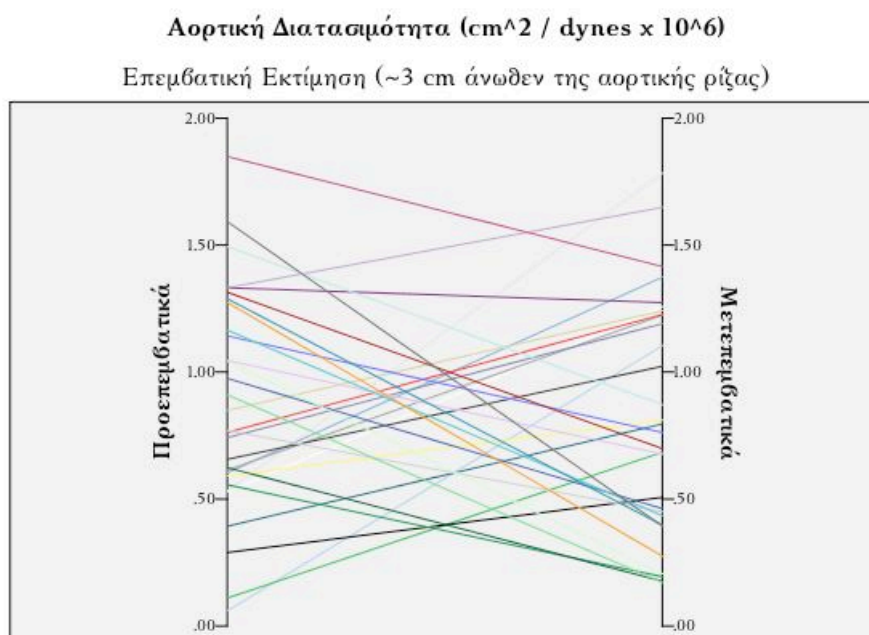
	Πριν	Μετά	<i>p</i>
<b>Αιμοδυναμικά Χαρακτηριστικά - Διάμετρος Αορτής</b>			
ΣΑΠ, mmHg	124,4 ± 21,9	129,8 ± 20,3	0,249
ΔΑΠ, mmHg	57,7 ± 11,3	53,7 ± 9,3	0,105
ΠΠ, mmHg	66,7 ± 17,9	76,1 ± 20,4	<b>0,037</b>
ΜΑΠ, mmHg	80,0 ± 13,2	79,0 ± 10,2	0,783
ΑoS, cm	3,37 ± 0,35	3,30 ± 0,36	0,399
ΑoD, cm	3,25 ± 0,36	3,18 ± 0,36	0,376
<b>Δείκτες Ελαστικότητας</b>			
AD, cm <sup>2</sup> /(dynes*10 <sup>6</sup> )	0,88 ± 0,44	0,82 ± 0,47	0,637
ASI	34,6 ± 50,2	32,5 ± 24,1	0,558
AC, cm <sup>2</sup> /mmHg	0,010 ± 0,005	0,009 ± 0,005	0,483

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, ΠΠ: Πίεση Παλμού, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, AD: Αορτική Διατασιμότητα (Aortic Distensibility), AC: Αορτική Ενδοτικότητα (Aortic Compliance), ΑoS: Συστολική Αορτική Διάμετρος, ΑoD: Διαστολική Αορτική Διάμετρος, ASI: Δείκτης Αορτικής Σκληρίας (Aortic Stiffness Index), TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation - Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας

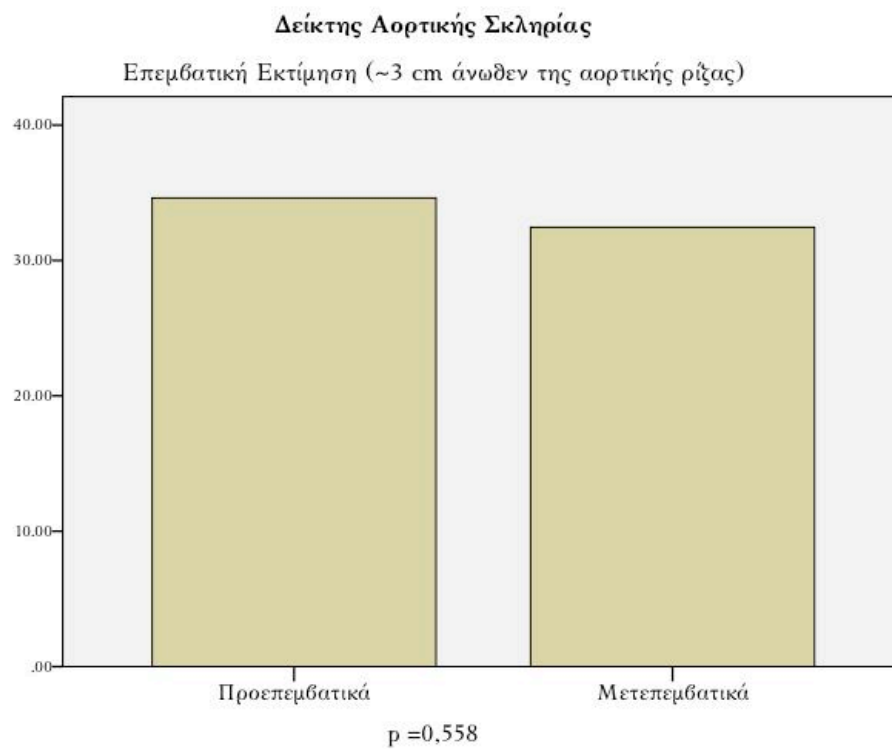
**Διάγραμμα 10. Μεταβολή μέσης αορτικής διατασιμότητας στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



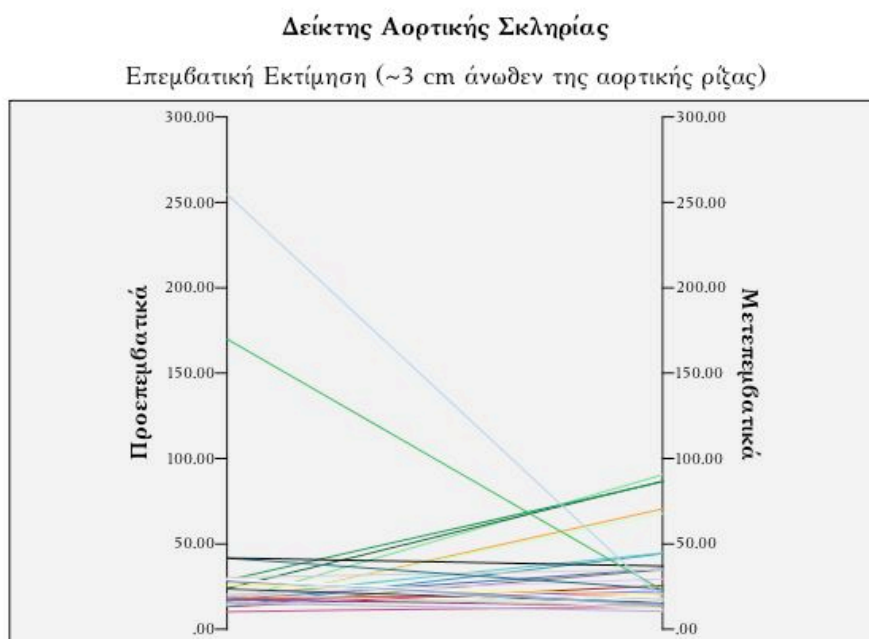
**Διάγραμμα 11. Μεταβολή αορτικής διατασιμότητας για κάθε ασθενή στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



**Διάγραμμα 12. Μεταβολή μέσου δείκτη αορτικής σκληρίας στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**

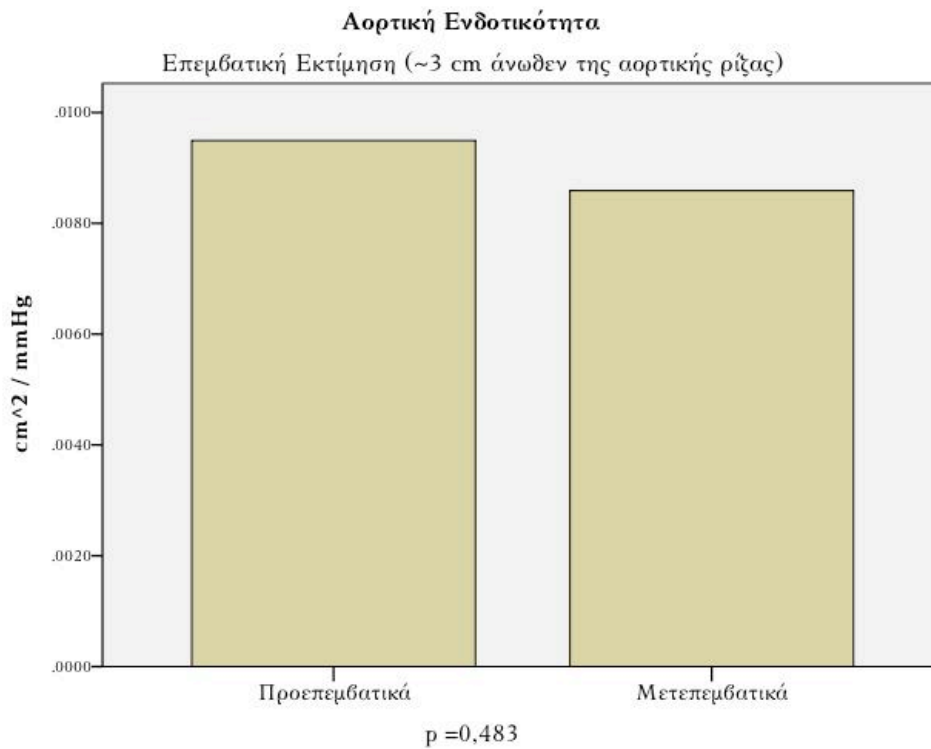


**Διάγραμμα 13. Μεταβολή δείκτη αορτικής σκληρίας για κάθε ασθενή στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**

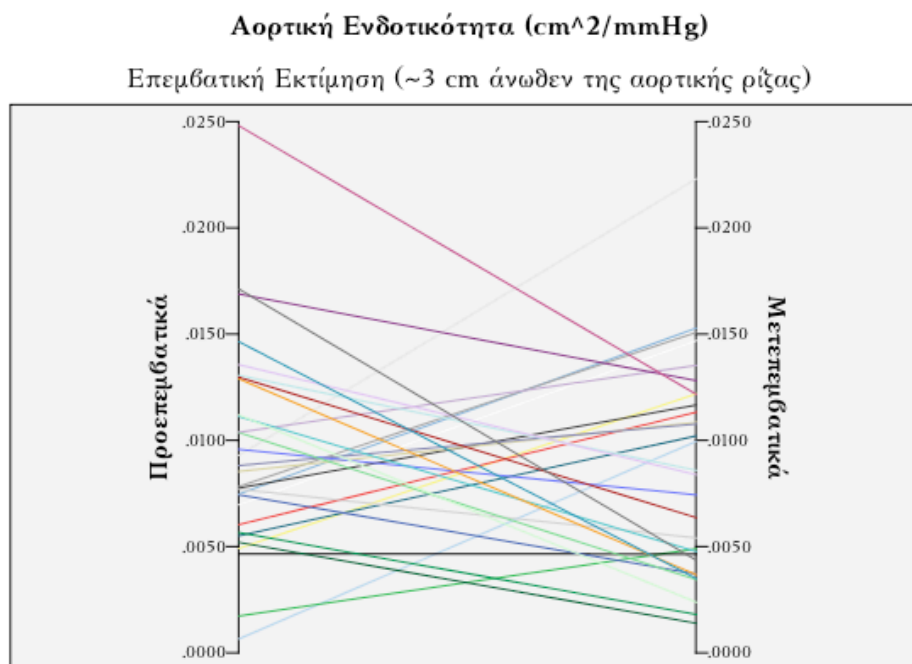




**Διάγραμμα 14. Μεταβολή μέσης αορτικής ενδοτικότητας στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



**Διάγραμμα 15. Μεταβολή αορτικής ενδοτικότητας για κάθε ασθενή στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**

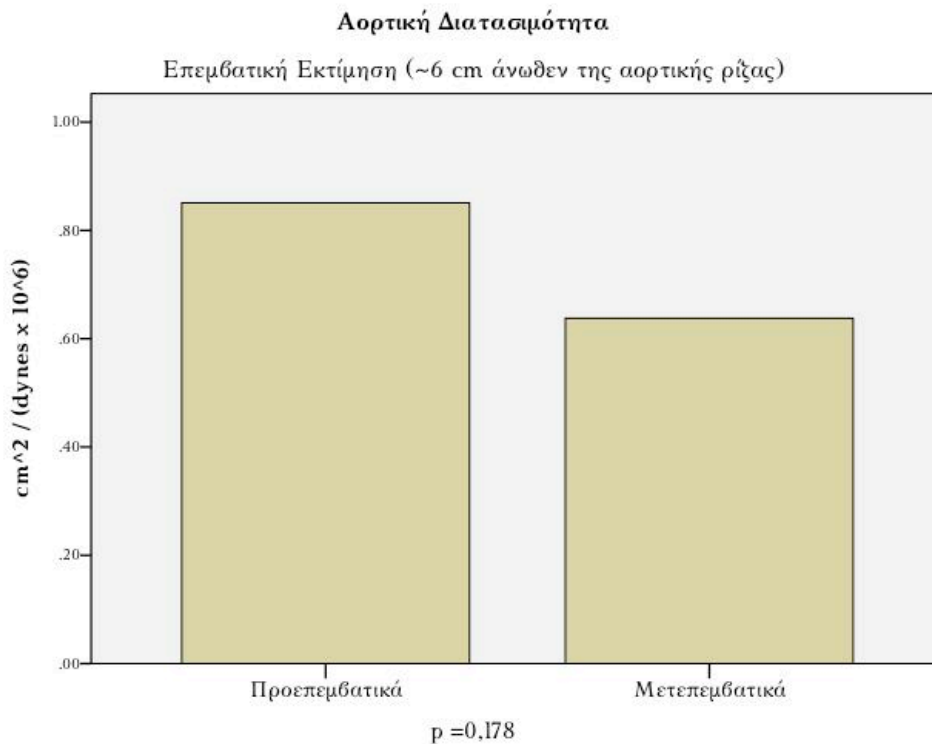


Πίνακας 7. Αγγειογραφική εκτίμηση αορτικής ελαστικότητας στο επίπεδο 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας πριν και μετά την επέμβαση.

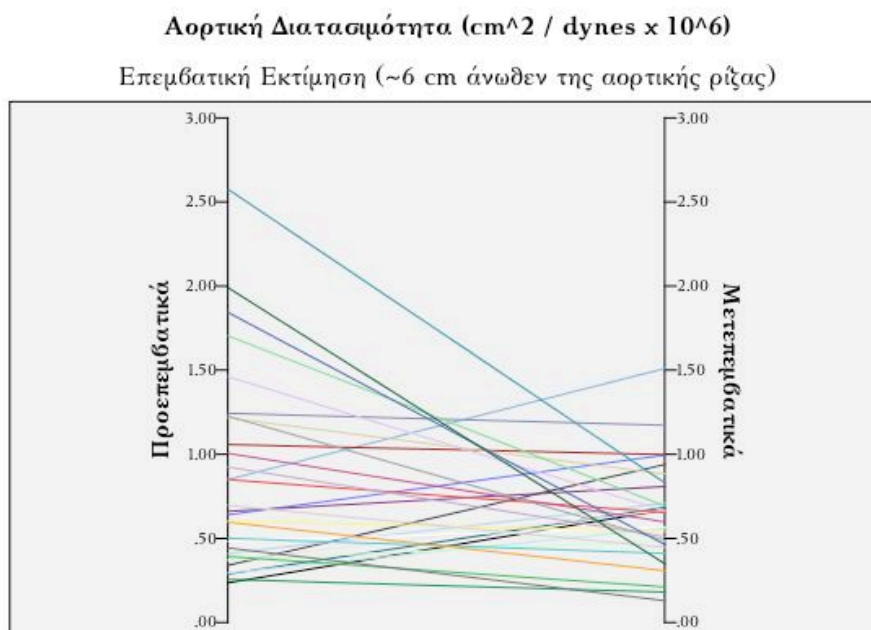
	Πριν	Μετά	<i>p</i>
<b>Αιμοδυναμικά Χαρακτηριστικά - Διάμετρος Αορτής</b>			
ΣΑΠ, mmHg	124,4 ± 21,9	129,8 ± 20,3	0,249
ΔΑΠ, mmHg	57,7 ± 11,3	53,7 ± 9,3	0,105
ΠΠ, mmHg	66,7 ± 17,9	76,1 ± 20,4	<b>0,037</b>
ΜΑΠ, mmHg	80,0 ± 13,2	79,0 ± 10,2	0,783
ΑoS, cm	3,77 ± 0,42	3,68 ± 0,43	0,280
ΑoD, cm	3,65 ± 0,44	3,57 ± 0,41	0,367
<b>Δείκτες Ελαστικότητας</b>			
AD, cm <sup>2</sup> /(dynes*10 <sup>6</sup> )	0,85 ± 0,59	0,64 ± 0,29	0,178
ASI	30,8 ± 17,8	35,8 ± 21,9	0,178
AC, cm <sup>2</sup> /mmHg	0,011 ± 0,007	0,009 ± 0,005	0,120

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, ΠΠ: Πίεση Παλμού, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, AD: Αορτική Διατασιμότητα (Aortic Distensibility), AC: Αορτική Ενδοτικότητα (Aortic Compliance), ΑoS: Συστολική Αορτική Διάμετρος, ΑoD: Διαστολική Αορτική Διάμετρος, ASI: Δείκτης Αορτικής Σκληρίας (Aortic Stiffness Index), TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation - Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας

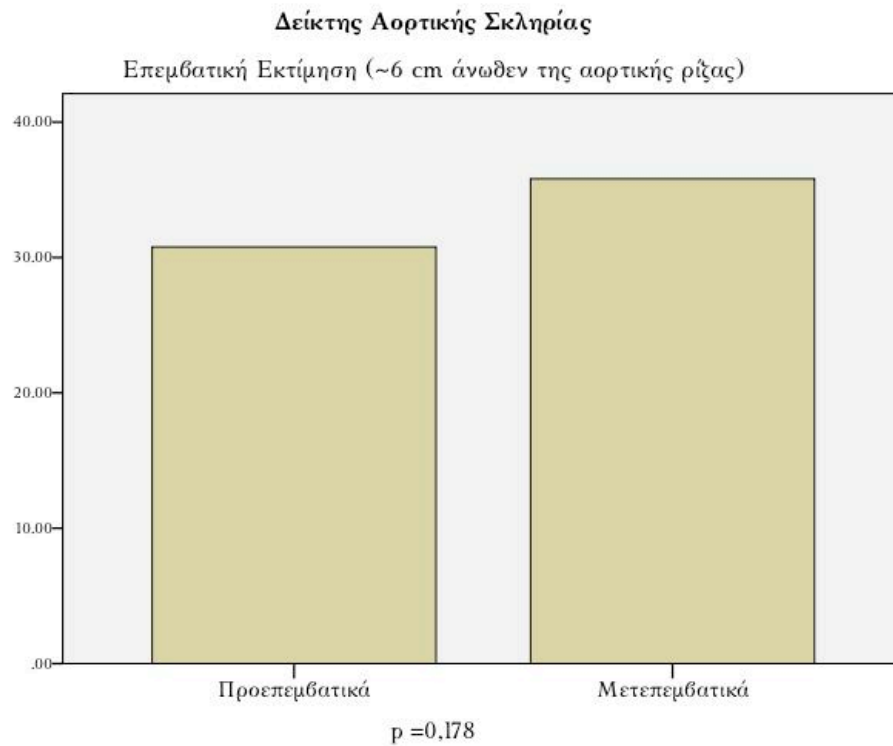
**Διάγραμμα 16. Μεταβολή μέσης αορτικής διατασιμότητας στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



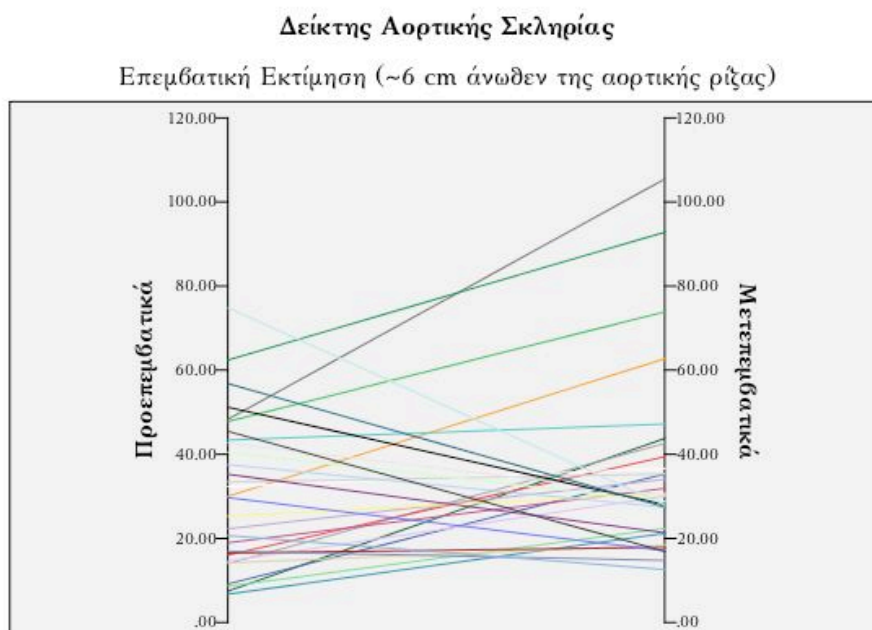
**Διάγραμμα 17. Μεταβολή αορτικής διατασιμότητας για κάθε ασθενή στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



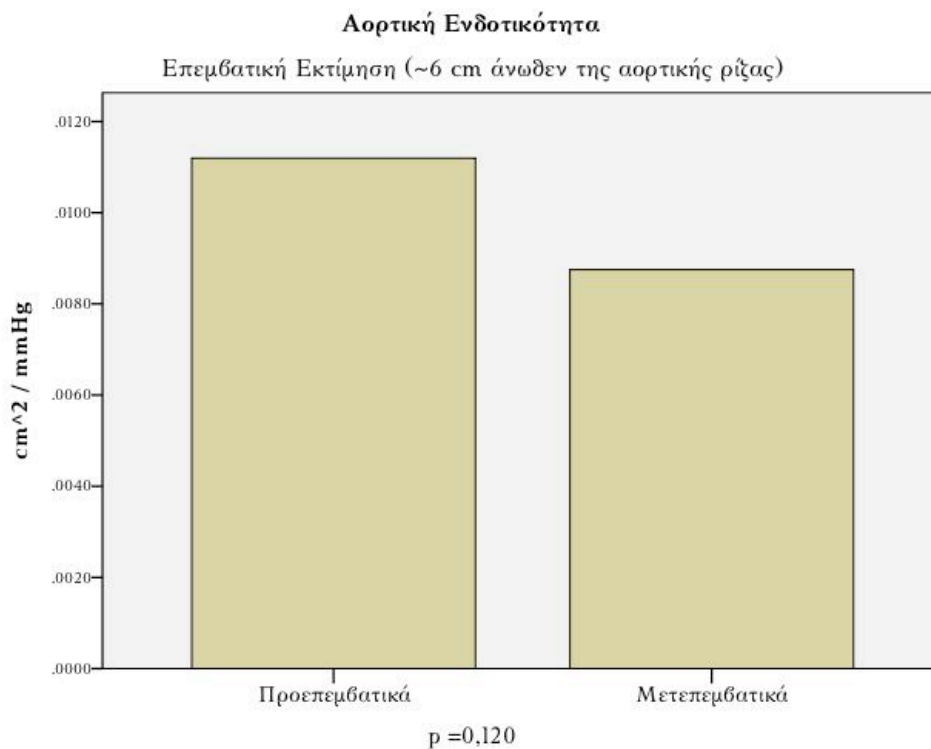
**Διάγραμμα 18. Μεταβολή μέσου δείκτη αορτικής σκληρίας στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



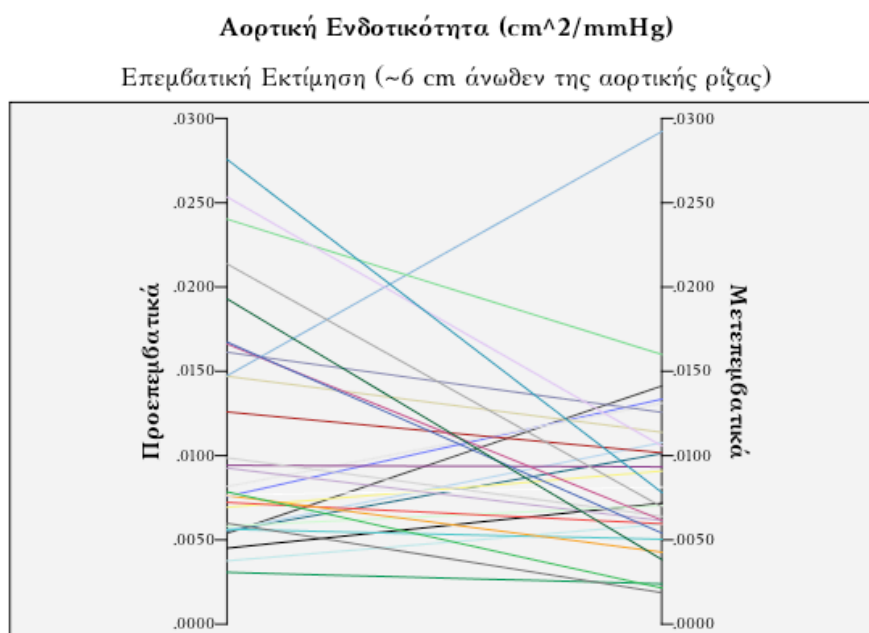
**Διάγραμμα 19. Μεταβολή δείκτη αορτικής σκληρίας για κάθε ασθενή στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



**Διάγραμμα 20. Μεταβολή μέσης αορτικής ενδοτικότητας στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



**Διάγραμμα 21. Μεταβολή αορτικής ενδοτικότητας για κάθε ασθενή στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).**



## 7. Συζήτηση

### 7.1 Γενικά

#### 7.1.1 Σύγκριση Ευρημάτων με Βιβλιογραφικά Δεδομένα

Η επίδραση της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας στη διαβαλβιδική κλίση πίεσης της αορτικής βαλβίδας και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας έχουν μελετηθεί εκτενώς. Παρόλα αυτά, η επίδραση της στη λειτουργία της αορτής δεν έχει εκτιμηθεί. Στην παρούσα μελέτη δείχθηκε ότι οι ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής παραμένουν αμετάβλητες κατά τον πρώτο μήνα έπειτα από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας. Προηγούμενοι ερευνητές έχουν ήδη μελετήσει, με μη επεμβατικό τρόπο, τις ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής μετά από χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (143,149,150). Ενώ μετά τη δημοσίευση της παρούσας (151) ακολούθησε μία ακόμα μελέτη (152) που διερεύνησε την επίδραση της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας στην ελαστικότητα της ανιούσας αορτής.

Η πρώτη σχετική μελέτη προέρχεται από την Α΄ Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι *Barbetseas I. και συν.* (143), το 2006, σε μία μελέτη 31 ατόμων (ηλικία  $67 \pm 9$  έτη, 52% άνδρες) τα οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με τοποθέτηση δίπτυχης μηχανικής προσδετικής βαλβίδας, διαπίστωσαν ότι οι ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής επιδεινώθηκαν στην πρώιμη μεταχειρουργική περίοδο (δείκτης αορτικής σκληρίας πριν:  $9,72 \pm 5,61$  - μία εβδομάδα μετά:  $24,65$

$\pm 19,10$ ,  $p < 0,001$ ). Ωστόσο, οι δείκτες ελαστικότητας της αορτής επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα μετά από 6 μήνες (δείκτης αορτικής σκληρίας:  $11,51 \pm 7,85$  - μη σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τα προχειρουργικά επίπεδα).

Ακολούθησαν οι *Nemes A. και συν.* (149), το 2007, με μία μελέτη 12 ατόμων (ηλικία  $65 \pm 11$  έτη, 58% άνδρες) τα οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (δεν αναφέρεται ο τύπος της αορτικής πρόσδεσης που τοποθετήθηκε). Στη μελέτη αυτή εκτιμήθηκαν οι ελαστικές ιδιότητες πριν από, στις τρεις εβδομάδες, στους έξι και 12 μήνες μετά από το χειρουργείο. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν μία σημαντική βελτίωση της ελαστικότητας της αορτής η οποία αυξανόταν προοδευτικά με την χρονική απομάκρυνση από το χειρουργείο. Συγκεκριμένα αναφέρουν μείωση του δείκτη αορτικής σκληρίας από (α)  $19,6 \pm 10,8$ , σε (β)  $16,7 \pm 7,5$ , σε (γ)  $12,5 \pm 7,1$  και (δ)  $8,4 \pm 3,5$  που αντιστοιχούσαν στην αρχική μέτρηση (α), στις 3 εβδομάδες μετά (β), στους 6 μήνες μετά (γ) και στους 12 μήνες μετά το χειρουργείο (δ) (αναφέρεται  $p < 0,05$  για τη διαφορά μεταξύ της αρχικής μέτρησης και της μέτρησης 12 μήνες μετά το χειρουργείο).

Η ίδια ομάδα, *Nemes A. και συν.* (150), το 2009 διερεύνησε τη μεταβολή της ελαστικότητας της ανιούσας αορτής πριν και μετά από την αντικατάσταση της φυσικής αορτικής ρίζας με αλλομόσχευμα. Μελετήθηκαν συνολικά 13 ασθενείς ( $46 \pm 15$  έτη, 77% άνδρες), οι οποίοι υποβλήθηκαν στο χειρουργείο λόγω οξείας αορτικής ανεπάρκειας μετά ενδοκαρδίτιδα (6 ασθενείς) ή μεικτής αορτικής βαλβιδοπάθειας άλλης αιτιολογίας (7 ασθενείς). Οι μηχανικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής εκτιμήθηκαν πριν το χειρουργείο, κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (διάρκεια νοσηλείας  $9 \pm 8$  ημέρες), 6 και 24 μήνες μετά το χειρουργείο. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν μία παροδική επιδείνωση της αορτικής

ελαστικότητας ~ 1-2 εβδομάδες μετά το χειρουργείο, η οποία διατηρήθηκε 6 μήνες μετά την επέμβαση. Ωστόσο 24 μήνες μετά, κατέγραψαν βελτίωση των ελαστικών ιδιοτήτων σε σχέση με την προ-χειρουργική εκτίμηση. Συγκεκριμένα, ο δείκτης αορτικής σκληρίας μεταβλήθηκε ως εξής:  $12,7 \pm 8,1$  κατά την αρχική μέτρηση,  $16,4 \pm 9,1$  κατά την μέτρηση στις ~1 - 2 εβδομάδες,  $14,2 \pm 7,1$  κατά την μέτρηση στους 6 μήνες και  $7,1 \pm 4,8$  κατά την μέτρηση στους 24 μήνες μετά την επέμβαση. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης (150) φαίνεται να είναι σε σχετική συμφωνία με το πρότυπο μεταβολής της ελαστικότητας της αορτής μετά από χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας όπως περιγράφηκε από την μελέτη των *Barbetseas I. και συν.* (143). Ωστόσο, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα καθώς οι συγγραφείς αναφέρουν τιμή στατιστικής σημαντικότητας μόνον για τις συγκρίσεις μεταξύ των 24 μηνών και των υπολοίπων μετρήσεων κατά ζεύγη (όλα  $p < 0,05$ ).

Σημειώνεται επίσης, ότι υπάρχουν επιπλέον ορισμένες μελέτες που διερεύνησαν τις μηχανικές ιδιότητες της αορτής μετά από παρεμβάσεις στην αορτική βαλβίδα ή την αορτική ρίζα, οι οποίες ωστόσο δεν παρουσιάζουν συγκριτικά στοιχεία όσον αφορά την ελαστικότητα πριν την παρέμβαση. Ενδεικτικά αναφέρονται οι μελέτες των *Schmidtke C. και συν.* (153), των *Melina G. και συν.* (154), των *Leyh R.G. και συν.* (155) και των *Matsumori M. και συν.* (156).

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση της διακαθετηριακής εμφύτευσης αυτοεκπτυσσόμενης βιοπροσδετικής βαλβίδας στις μηχανικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής τόσο με υπερηχογραφική όσο και με μη-επεμβατική προσέγγιση. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στο αναίμακτο σκέλος για την εκτίμηση της αορτικής ελαστικότητας (140) είναι η ίδια που ακολουθήθηκε και στις



μελέτες των *Barbetseas I. και συν.* (143) και *Nemes A. και συν.* (149,150). Όπως ήδη αναφέρθηκε, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης οι ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής παραμένουν αμετάβλητες ~7 ημέρες και 1 μήνα μετά την πραγματοποίηση διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας τύπου CoreValve (Medtronic Inc.).

Τέλος, σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη των *Vizzardi E. και συν.* (152), το 2014, διερευνήθηκε σε 15 ασθενείς ( $83 \pm 5$  έτη, 40% άνδρες) η επίδραση της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βιοπρόσδεσης τύπου CoreValve στην ανιούσα αορτή 6 και 12 μήνες μετά την επέμβαση. Ακολουθήθηκε μη-επεμβατικό πρωτόκολλο και σύμφωνα με τους ερευνητές ο δείκτης αορτικής σκληρίας βελτιώθηκε σημαντικά στους 6 και 12 μήνες μετεπεμβατικά (από  $14,05 \pm 7,13$  πριν την επέμβαση σε  $10,30 \pm 6,99$  στους 6 μήνες και  $7,31 \pm 4,55$  στους 12 μήνες μετά την επέμβαση -  $p = 0,034$  και  $0,001$  για τη σύγκριση προεπεμβατικών επιπέδων έναντι 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα).

Τα ευρήματα των τεσσάρων προοπτικών μελετών που διερεύνησαν την μεταβολή της αορτικής ελαστικότητας πριν- και μετά- από παρέμβαση στην αορτική βαλβίδα (143,149,150,152) καθώς και του υπερηχογραφικού σκέλους της παρούσας, *Vavuranakis M., Vrachatis D. και συν.* (151) παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 8.

Προκύπτει λοιπόν, ότι οι μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της χειρουργικής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας περιγράφουν επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων της αορτής κατά το πρώτο διάστημα μετά την επέμβαση (1-2 εβδομάδες), η οποία όμως είναι παροδική και ακολουθείται από αποκατάσταση ή και μακροπρόθεσμη βελτίωση. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής ούτε κατά το

βραχυπρόθεσμο διάστημα I μηνός (υπερηχογραφικό σκέλος), ούτε στιγμιαία αμέσως πριν και μετά τη διακαθετηριακή εμφύτευση της αορτικής βαλβίδας (επεμβατικό σκέλος). Σημειώνεται δε, ότι η μη ανάδειξη σημαντικών διαφορών δύσκολα μπορεί να αποδοθεί σε στατιστικό σφάλμα τύπου II τόσο λόγω στατιστικού σχεδιασμού (βλέπε ενότητα 5.6.1 Εκτίμηση Μεγέθους Δείγματος) όσο και εκ του γεγονότος ότι αντίστοιχες μελέτες (που ανέδειξαν σημαντικές διαφορές) εξέτασαν σαφώς μικρότερα μεγέθη δείγματος (βλέπε Πίνακας 8).

Οι *Barbetseas I. και συν. (143)* απέδωσαν την παροδική επιδείνωση της αορτικής λειτουργίας στην άμεση βλάβη που προκαλείται στο αορτικό τοίχωμα και στα vasa vasorum που το αιματώνουν καθώς και στη συνοδό φλεγμονώδη απάντηση (μηχανικό και χυμικό τραύμα), στα πλαίσια του χειρουργικής τεχνικής. Η μετέπειτα αποκατάσταση της ελαστικότητας της «απόπληκτης αορτικής ρίζας» (aortic root stunning), σύμφωνα με τους συγγραφείς, θα μπορούσε να ερμηνευθεί με διάφορους μηχανισμούς όπως η επούλωση του τραύματος, η υποχώρηση της φλεγμονής, η αποκατάσταση του δικτύου των vasa vasorum ή η αποκατάσταση των αιμοδυναμικών συνθηκών λόγω της καλώς λειτουργούσας προσθετικής βαλβίδας. Η παρατήρηση των *Barbetseas I. και συν. (143)* δεν επιβεβαιώθηκε στη μελέτη των *Nemes A. και συν. το 2007 (149)*, κατά την οποία δεν αναδείχθηκε σε καμία φάση της παρατήρησης μείωση της ελαστικότητας της αορτής. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στο ότι η πρώτη καταγραφή μετά την επέμβαση πραγματοποιήθηκε στις 3 εβδομάδες, διάστημα στο οποίο πιθανώς είχαν ήδη αποκαταστάσει οι αορτικές ελαστικές ιδιότητες. Υπόθεση που πιθανώς επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα μεταγενέστερης (2009) μελέτης της ίδιας ομάδας (150).

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν έρχονται σε αντίθεση με αυτά των προηγούμενων καθώς μεταξύ της χειρουργικής αντικατάστασης και της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας υπάρχουν δεμελιώδεις διαφορές. Κατά την διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας δεν προκαλείται τραυματισμός του αορτικού τοιχώματος και δεν επηρεάζεται κατά κάποιον προφανή τρόπο η ροή των vasa vasorum. Σε αντίθεση, κατά τη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας προκαλείται σοβαρή βλάβη στο τοίχωμα της ανιούσας αορτής. Επιπλέον, κατά την χειρουργική επέμβαση «ανοικτής καρδιάς» τα vasa vasorum τα οποία αιματώνουν το τοίχωμα της ανιούσας αορτής μπορεί να τραυματιστούν ή ακόμα και να τρωθούν κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών. Σημειώνεται δε, ότι η αρνητική επίδραση της απολίνωσης των vasa vasorum στις μηχανικές ιδιότητες της αορτής έχει δειχθεί από τον Καθηγητή Χ. Στεφανάδη σε μοντέλα πειραματοζώων (24,25).

Συγκεκριμένα, κατά την χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας αφαιρείται το περιαορτικό λίπος, εντός του οποίου υπάρχουν vasa vasorum, Επιπλέον, η αορτή απολινώνεται προσωρινά (cross-clamping) και στη συνέχεια συρράφεται με τη χρήση μη απορροφούμενων ραμμάτων τα οποία επίσης προκαλούν άμεση λύση της συνέχειας του αορτικού τοιχώματος. Ελέγχεται, επίσης, ο ρόλος που ενέχει η φλεγμονώδης διεργασία ως αποτέλεσμα των παραπάνω χειρισμών.

Στην πραγματικότητα, κατά τη διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας, όπως ήδη περιγράφηκε ασκείται στιγμιαία δύναμη στον αορτικό δακτύλιο κατά τη βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι. Ωστόσο, δεδομένου ότι η διάμετρος του μπαλονιού αυτού είναι μικρότερη από την διάμετρο της αορτής, η δύναμη αυτή δεν θεωρείται

κρίσιμη. Επιπλέον, το απώτερο τμήμα του σκελετού νιτινόλης της αυτοεκπτυσσόμενης βιοπρόσδεσης που χρησιμοποιήθηκε διαθέτει μικρή ακτινική δύναμη. Αυτό είναι το τμήμα της βιοπρόσδεσης που έρχεται σε (οριακή) επαφή με την ανιούσα αορτή και έτσι δεν είναι πιθανό να προκαλείται βλάβη ούτε στο αορτικό τοίχωμα, ούτε στα vasa vasorum αυτού. Σημειώνεται ότι το μέγιστο της ακτινικής δύναμης της συγκεκριμένης βιοπρόσδεσης εντοπίζεται στο χώρο εισροής, ο οποίος αντιστοιχεί στο επίπεδο του αορτικού δακτυλίου, ενώ το τμήμα εκροής - το οποίο και έρχεται σε επαφή με την ανιούσα αορτή - δεν φέρει παρά μόνον οριακή ακτινική δύναμη. Οι τεχνικές αυτές διαφορές μεταξύ των δύο επεμβάσεων μπορεί να ερμηνεύσουν το αμετάβλητο των ελαστικών ιδιοτήτων της ανιούσας αορτής κατά το άμεσο μετεπεμβατικό διάστημα που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Τέλος, τα διαθέσιμα δεδομένα συγκλίνουν υπέρ της θετικής μέσο-μακροπρόθεσμης επίδρασης στην ελαστικότητα της ανιούσας αορτής μετά από αποκατάσταση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας τόσο χειρουργικά (149,150) όσο και διακαθετηριακά (152). Παρόλα αυτά, ο μηχανισμός γιαυτό δεν είναι σαφής. Μία υπόθεση θα μπορούσε να είναι ότι η αποκατάσταση της αορτικής διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης, επιδρά ευεργετικά στην διαρκή τάση που εφαρμόζεται στα τοιχώματα της αορτής (152).

Πίνακας 8. Μελέτες Αορτικής Ελαστικότητας πριν/μετά από παρεμβάσεις στην αορτική βαλβίδα.

Μελέτη	Παρέμβαση	Πληθυσμός	Δείκτης Αορτικής Σκληρίας (Υπερηχογραφική Εκτίμηση)	1 εβδ. (1 - 2 εβδ.)	3 εβδ. (1 μήνας)	6 μήνες	12 μήνες (24 μήνες)
		Αριθμός (Ηλικία, έτη)	Αρχική μέτρηση				
Barbetsas I. et al., 2006 (143)	AVR	31 (67 ± 9)	9,7 ± 5,6 ¶, ¥	24,7 ± 19,1 ¶	-	11,5 ± 7,9 ¥	-
Nemes A. et al., 2007 (149)	AVR	12 (65 ± 11)	19,6 ± 10,8 §	-	16,7 ± 7,5	12,5 ± 7,1	8,4 ± 3,5 §
Nemes A. et al., 2009 (150)	FRR	13 (46 ± 15)	12,7 ± 8,1 #	(16,4 ± 9,1) #	-	14,2 ± 7,1 #	(7,1 ± 4,8) #
Vavuranakis M. et al., 2012 (151)	TAVI	30 (80 ± 5)	11,4 ± 6,5 *	15,6 ± 14,9 *	(12,1 ± 6,6) *	-	-
Vizzardi E. et al., 2014 (152)	TAVI	15 (83 ± 5)	14,0 ± 7,1 ‡,	-	-	10,3 ± 7,0 ‡, ¥	7,3 ± 4,6   , ¥

εβδ.: εβδομάδα, ¶: p < 0,001, ¥: p = μη-σημαντικό, §: p < 0,05 - λοιπές συγκρίσεις δεν αναφέρονται, #: p < 0,05 για τις εξής συγκρίσεις: 24 μήνες vs. αρχική, 24 μήνες vs. 1 - 2 εβδ., 24 μήνες vs. 6 μήνες - λοιπές συγκρίσεις δεν αναφέρονται, \*: p = μη σημαντικό για κάθε δυνατή σύγκριση, ‡: p = 0,034, ||: p = 0,001 AVR: Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, FRR: Αντικατάσταση αορτικής ρίζας με αλλομόσχευμα, TAVI: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.

## 7.2 Περιορισμοί Μελέτης

Όσον αφορά το μη-επεμβατικό σκέλος της μελέτης, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις με την τεχνική M-Mode, καθοδηγούμενες από δύο διαστάσεων υπερηχοκαρδιογραφία. Σχετικά με τις μετρήσεις μετά την επέμβαση, θεωρητικά υπάρχει το ενδεχόμενο η ύπαρξη του σκελετού από νιτινόλη της βιοπρόσδεσης να δημιουργούσε σύγχυση ως προς τον καθορισμό των ορίων του τοιχώματος της ανιούσας αορτής. Στην πραγματικότητα, ο σκελετός της βιοπροσδετικής βαλβίδας, στο επίπεδο του χώρου εξώθησης αυτής, κείται (σχεδόν) παράλληλα με το αορτικό τοίχωμα. Συνεπώς, κατά τις υπερηχοκαρδιογραφικές απεικονίσεις εμφανίζονται δύο διακριτά σήματα (το έσω αντιστοιχεί στο προσδετικό υλικό και το έξω στο αορτικό τοίχωμα) των οποίων η διάκριση είναι εύκολη.

Δεύτερος περιορισμός της μη επεμβατικής προσέγγισης που ακολουθήθηκε για την εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής είναι ότι οι τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης που χρησιμοποιούνται δεν αντιστοιχούν στην πραγματική αορτική πίεση, αλλά στην πίεση της βραχιονίου αρτηρίας. Συνεπώς, υπόκεινται στην επίδραση του φαινομένου ενίσχυσης πίεσης εισάγοντας συστηματικό σφάλμα όσον αφορά τις απόλυτες τιμές των δεικτών ελαστικότητας. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη στόχος ήταν οι συγκρίσεις σχετιζόμενων δειγμάτων (πριν και μετά την επέμβαση) - συνεπώς ο παραπάνω περιορισμός πρέπει να ληφθεί υπόψη μόνο κατά την ανάγνωση των αποτελεσμάτων όσον αφορά τις απόλυτες τιμές των δεικτών ελαστικότητας.

Επίσης, σχετικά με την επιλογή της υπερηχογραφικής προσέγγισης για τον μη-επεμβατικό υπολογισμό των μηχανικών

ιδιοτήτων της αορτής σε τοπικό επίπεδο (ανιούσα αορτή), είναι γεγονός ότι θα μπορούσε να έχει χρησιμοποιηθεί, επίσης, κάποια άλλη τεχνική όπως η αξονική υπολογιστική τομογραφία (16) ή η μαγνητική τομογραφία (18). Ωστόσο, αυτές οι τεχνικές δεν μπορούν να εφαρμοσθούν παρά την κλίνη του ασθενή, όπως η υπερηχογραφία, ενώ συνοδεύονται από σημαντικά υψηλότερο κόστος.

Επιπροσθέτως, όσον αφορά το επεμβατικό σκέλος της μελέτης, θα πρέπει να σημειωθούν οι εξής περιορισμοί. Πρώτον, για τον υπολογισμό της συστολικής και διαστολικής διαμέτρου της αορτής δε χρησιμοποιήθηκε καθετήρας άμεσης μέτρησης αυτών (13), αλλά έμμεση τεχνική μέτρησης μέσω αορτογραφίας και βαθμονομημένου καθετήρα εντός της αορτής. Παρόλαυτά, η προσέγγιση αυτή έχει εφαρμοσθεί από σειρά αντίστοιχων μελετών (143,149,150). Δεύτερον, για την επιλογή της χρονικής στιγμής που αντιστοιχούσε στη συστολική και τη διαστολική φάση δεν χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτροκαρδιογραφικά σημεία αντιστοιχίας, αλλά η κατάσταση διάνοιξης της αορτικής βαλβίδας (αμέσως προ της διάνοιξης και κατά το μέγιστο διάνοιξης της βαλβίδας, αντίστοιχα). Αυτό έγινε λόγω τεχνικού προβλήματος του συστήματος καταγραφής του αιμοδυναμικού εργαστηρίου, κατά την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης, που δεν επέτρεπε την προβολή της παράλληλης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής επί των αγγειογραφικών εικόνων. Ωστόσο, η μεθοδολογία που τελικά ακολουθήθηκε, αν και ενέχει βαθμό υποκειμενικότητας, θεωρητικά αντιστοιχεί καλύτερα με το υπό μελέτη μηχανικό φαινόμενο.

Σχετικά με την σύγκριση του υπερηχογραφικού και επεμβατικού σκέλους της μελέτης λεκτέα είναι τα ακόλουθα. Τα ευρήματα μεταξύ του υπερηχογραφικού και του επεμβατικού σκέλους της μελέτης συμπίπτουν: η μηδενική υπόθεση δεν απορρίφθηκε με καμία από τις δύο προσεγγίσεις. Συνεπώς, υποδεικνύουν ότι οι ελαστικές ιδιότητες της

ανιούσας αορτής δεν μεταβάλλονται μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας. Σημειώνεται επιπλέον, ότι δεν πραγματοποιήθηκαν απευθείας συγκρίσεις μεταξύ υπερηχογραφικών και επεμβατικών μετρήσεων καθώς ο σχεδιασμός της μελέτης δεν ήταν κατάλληλος προς τούτο. Πρώτον, διότι κατά την διεπεμβατική αιμοδυναμική καταγραφή, όπως περιγράφηκε αναλυτικά ανωτέρω (βλ. ενότητα 5.5.4 Επεμβατικές Μετρήσεις), είχαν χορηγηθεί φαρμακευτικές ουσίες με σκοπό την μερική ή ολική αναισθησία του ασθενή. Και δεύτερον, δεν υπήρχε χρονική αντιστοιχία των μετρήσεων μετά την διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας. Στο μη-επεμβατικό σκέλος οι μετεπεμβατικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν ~7 και ~30 ημέρες μετά την επέμβαση, ενώ στο επεμβατικό σκέλος πραγματοποιήθηκαν αμέσως μετά την εμφύτευση της βιοπρόσδεσης.

Τέλος, όσον αφορά τους μαθηματικούς τύπους που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των δεικτών ελαστικότητας πρέπει να ληφθούν τα εξής: η διατασιμότητα (D) και η ενδοτικότητα (C) σύμφωνα με τους κλασικούς τους ορισμούς υπολογίζονται ως εξής:  $D = \Delta V / (\Delta P \times V_0)$  και  $C = \Delta V / \Delta P$  όπου  $\Delta V$  η μεταβολή του αγγειακού όγκου,  $\Delta P$  η μεταβολή της αγγειακής πίεσης και  $V_0$  ο αρχικός αγγειακός όγκος. Στην κλινική πράξη, για τον υπολογισμό των ελαστικών ιδιοτήτων των αγγείων θεωρείται ότι η μεταβολή του μήκους του αγγείου, που προκαλείται από την πίεση παλμού, είναι αμελητέα. Επομένως, γίνεται δεκτό ότι η μεταβολή του αγγειακού όγκου οφείλεται κυρίως στην μεταβολή της αγγειακής διαμέτρου. Αυτός είναι και ο λόγος που για τους αντίστοιχους υπολογισμούς στον αριθμητή χρησιμοποιείται η μεταβολή διαμέτρου και όχι μεταβολή όγκου (157). Για τον λόγο αυτό για τον υπολογισμό των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής, αρκεί η μέτρηση της διαμέτρου αυτής κατά τη συστολή και τη διαστολή καθώς και η



καταγραφή των αντίστοιχων αρτηριακών πιέσεων που προκαλούν αυτές τις μεταβολές (14,25,140,141). Επιπλέον, στον τύπο που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της διατασιμότητας (ήτοι:  $((1 \div 1,333) \times 10^3) \times 2 \times (AoS - AoD) \div (AoD \times (\Sigma AP - \Delta AP))$ ), με μονάδες μέτρησης AoS, AoD σε cm - ΣΑΠ, ΔΑΠ σε mmHg - διατασιμότητα σε  $(cm^2 \div (dynes \times 10^6))$ , ο πολλαπλασιαστής  $((1 \div 1,333) \times 10^3)$  χρησιμοποιήθηκε ώστε να μετρηθεί τελικά η διατασιμότητα σε  $(cm^2 \div (dynes \times 10^6))$  αντί σε  $(1 \div mmHg)$  που θα προέκυπτε από απλή επίλυση του τύπου - (ως γνωστόν  $mmHg = 1333 \times dynes \div cm^2$ ). Σημειώνεται ότι στη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντική ετερογένεια ως προς τις μονάδες μέτρησης στις οποίες παρουσιάζεται η διατασιμότητα (11).

### 7.3 Χρησιμότητα

Η μελέτη των αορτικών μηχανικών ιδιοτήτων τα τελευταία χρόνια έχει μεταφερθεί από το στάδιο της βασικής έρευνας σε αυτό της κλινικής έρευνας, ενώ τα επόμενα χρόνια είναι πιθανή η σταδιακή ένταξη τους σε επίπεδο της κλινικής πράξης (142,158).

Η κλινική τους αξία προκύπτει θεωρητικά από το γεγονός ότι η ύπαρξη διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή της αορτικής ελαστικότητας προτού προκαλέσουν ανατομικές ή λειτουργικές διαταραχές οι οποίες μπορούν να διαγνωσθούν με άλλα παραδοσιακά μέσα (26). Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατες μεγάλες μετα-αναλύσεις η αορτική σκληρία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας (12,159,160).

Συγκεκριμένα, οι Vlachopoulos C. και συν. (159) το 2010 σε μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 17 προοπτικές μελέτες (15.877 ασθενείς) έδειξαν, ότι η aPWV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα τόσο όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και τη συνολική θνητότητα - σημειώνεται ότι η προγνωστική αξία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με μεγαλύτερο αρχικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον, σε μία επικαιροποίηση της ανάλυσης, το 2014, με αύξηση του αριθμού των μελετών από 17 σε 27 (22.611 ασθενείς) τα αποτελέσματα παρέμειναν αμετάβλητα (12). Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν από τη μετα-ανάλυση των Ben-Shlomo Y. και συν. (160), το 2014, η οποία συμπεριέλαβε 17 μελέτες (17.635 ασθενείς). Πέραν της προγνωστικής αξίας της αορτικής σκληρίας όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χρήση της aPWV σε μοντέλα ταξινόμησης κινδύνου έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη κατάταξη των ασθενών σε κατηγορίες κινδύνου, δίνοντας τους την ευκαιρία έτσι να ωφεληθούν από επιθετικότερες θεραπευτικές στρατηγικές.

Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν τόσο τη σημασία της μελέτης της ελαστικότητας της αορτής όσο και το ότι η μετουσίωση των ερευνητικών δεδομένων σε κλινική σημασία δεν αποτελούν πάντα ανέφικτο στόχο. Όσον αφορά στην παρούσα μελέτη, η διαπίστωση ότι η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας δεν επιδρά στις ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής, θα μπορούσε να προσθέσει ένα παθοφυσιολογικό πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής έναντι της χειρουργικής αντικατάστασης. Ασφαλώς, η διερεύνηση ενδεχόμενων συσχετίσεων με κλινικούς δείκτες ξεφεύγουν κατά πολύ από το σχεδιασμό, τους στόχους και τις δυνατότητες της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, περιοριστικό ρόλο θα συνιστούσε και το γεγονός ότι σήμερα η διακαθετηριακή εμφύτευση

αορτικής βαλβίδας εφαρμόζεται μόνο σε (συνήθως) ηλικιωμένους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου για χειρουργική αντικατάσταση αορτής. Ωστόσο, ενόψει της πιθανής επέκτασης εφαρμογής της μεθόδου στο κοντινό μέλλον σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς, οι οποίοι θα είναι απαλλαγμένοι από τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορεί να αποτελέσουν αφορμή για συνέχιση της έρευνας.

#### **7.4 Συμπεράσματα**

Στην παρούσα μελέτη δείχθηκε ότι οι ελαστικές ιδιότητες της ανιούσας αορτής δεν μεταβάλλονται μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας κατά τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση. Σε αντίθεση, δεδομένα από προηγούμενες μελέτες υποδεικνύουν βραχυπρόθεσμη επιδείνωση των ελαστικών ιδιοτήτων της ανιούσας αορτής μετά από χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν θεωρητικά να αποδοθούν στη διαφορετική επίδραση που έχουν οι δύο προσεγγίσεις στην λειτουργία των *vasa vasorum* και στην προκαλούμενη φλεγμονή στο αορτικό τοίχωμα. Οι τελευταίες αυτές υπόθεσεις χρήζουν διερεύνησης από μελλοντικές μελέτες.

### III. Ευρετήριο

#### 8. Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες ESC/EACTS 2012: Συστάσεις για την εφαρμογή Διακαθετηριακής Εμφύτευσης Αορτικής Βαλβίδας.....	51
Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες ESC/EACTS 2012: Αντενδείξεις για την εφαρμογή Διακαθετηριακής Εμφύτευσης Αορτικής Βαλβίδας . .....	52
Πίνακας 3. Βασικά Χαρακτηρικά Δείγματος Μελέτης. ....	84
Πίνακας 4. Εκτίμηση βαλβιδικής λειτουργίας πριν και μετά την επέμβαση (7 ημέρες και 1 μήνας).....	87
Πίνακας 5. Υπερηχογραφική Εκτίμηση Αορτικής Ελαστικότητας πριν και μετά την επέμβαση (7 ημέρες και 1 μήνας). ....	89
Πίνακας 6. Αγγειογραφική εκτίμηση αορτικής ελαστικότητας στο επίπεδο 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας πριν και μετά την επέμβαση. ....	94
Πίνακας 7. Αγγειογραφική εκτίμηση αορτικής ελαστικότητας στο επίπεδο 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας πριν και μετά την επέμβαση. ....	98
Πίνακας 8. Μελέτες Αορτικής Ελαστικότητας πριν/μετά από παρεμβάσεις στην αορτική βαλβίδα.....	109

## 9. Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1. Ανατομικό παρασκεύασμα καρδιάς (διατομή κατά τον επιμήκη άξονα). .....	31
Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση τοιχώματος αορτής. ....	32
Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση «διαχείρισης» του όγκου παλμού από την αορτή.....	34
Εικόνα 4. Βαλβίδα CoreValve: A: πλάγια όψη, B: όψη επιπέδου εκροής. ....	53
Εικόνα 5. Βαλβίδα CoreValve A: εντός του μηχανισμού φόρτωσης, B: φορτωμένη στο σύστημα εμφύτευσης. ....	54
Εικόνα 6. Η αυτοεκπτυσσόμενη χοίρειος βιοπροσθετική βαλβίδα CoreValve.	55
Εικόνα 7. Στάδια έκπτυξης βιοπροσθετικής βαλβίδας CoreValve.....	56
Εικόνα 8. Αορτογραφία μετά από τοποθέτηση CoreValve.....	57
Εικόνα 9. Ενδεικτική απόφαση έγκρισης Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας για τη διενέργεια διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας.....	61
Εικόνα 10. Υπερηχογραφική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής πριν τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.....	71
Εικόνα 11. Υπερηχογραφική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής μετά τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.....	72
Εικόνα 12. Σκαρίφημα μέτρησης διαστάσεων αορτής μέσω αγγειογραφικής εικόνας. ....	75
Εικόνα 13. Επεμβατική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής πριν από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.....	77
Εικόνα 14. Επεμβατική μέτρηση διαμέτρου ανιούσας αορτής μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.....	78

## 10. Ευρετήριο Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Αλγόριθμος Προεπεμβατικού Ελέγχου για τη Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας. ....	60
Διάγραμμα 2. Διάγραμμα ροής πρωτοκόλλου μελέτης. ....	66
Διάγραμμα 3. Μέση και μέγιστη διαβαλβιδική κλίση πίεσης αορτικής βαλβίδας (AB). ....	85
Διάγραμμα 4. Μεταβολή μέσης αορτικής διατασιμότητας (υπερηχογραφική εκτίμηση). ....	90
Διάγραμμα 5. Μεταβολή αορτικής διατασιμότητας για κάθε ασθενή (υπερηχογραφική εκτίμηση). ....	90
Διάγραμμα 6. Μεταβολή μέσου δείκτη αορτικής σκληρίας (υπερηχογραφική εκτίμηση). ....	91
Διάγραμμα 7. Μεταβολή δείκτη αορτικής σκληρίας για κάθε ασθενή (υπερηχογραφική εκτίμηση). ....	91
Διάγραμμα 8. Μεταβολή μέσης αορτικής ενδοτικότητας (υπερηχογραφική εκτίμηση). ....	92
Διάγραμμα 9. Μεταβολή αορτικής ενδοτικότητας για κάθε ασθενή (υπερηχογραφική εκτίμηση). ....	92
Διάγραμμα 10. Μεταβολή μέσης αορτικής διατασιμότητας στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	95
Διάγραμμα 11. Μεταβολή αορτικής διατασιμότητας για κάθε ασθενή στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	95
Διάγραμμα 12. Μεταβολή μέσου δείκτη αορτικής σκληρίας στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	96
Διάγραμμα 13. Μεταβολή δείκτη αορτικής σκληρίας για κάθε ασθενή στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	96
Διάγραμμα 14. Μεταβολή μέσης αορτικής ενδοτικότητας στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	97

Διάγραμμα 15. Μεταβολή αορτικής ενδοτικότητας για κάθε ασθενή στα 3 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).....	97
Διάγραμμα 16. Μεταβολή μέσης αορτικής διατασιμότητας στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	99
Διάγραμμα 17. Μεταβολή αορτικής διατασιμότητας για κάθε ασθενή στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).....	99
Διάγραμμα 18. Μεταβολή μέσου δείκτη αορτικής σκληρίας στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	100
Διάγραμμα 19. Μεταβολή δείκτη αορτικής σκληρίας για κάθε ασθενή στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).....	100
Διάγραμμα 20. Μεταβολή μέσης αορτικής ενδοτικότητας στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά). ....	101
Διάγραμμα 21. Μεταβολή αορτικής ενδοτικότητας για κάθε ασθενή στα 6 cm άνωθεν της αορτικής ρίζας (επεμβατικά).....	101

## Βιβλιογραφία

1. Κατρίτσης Ε, Παπαδόπουλος Ν. Ανατομική του Ανθρώπου. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2002.
2. Anderson RH, Becker A, Piazza N. The Anatomy of the Aortic Valvar Complex. In: Serruys PW, Piazza N, Cribier A, Webb J, Laborde JC, De Jaegere P, editors. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Tips and Tricks to Avoid Failure. New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc., 2010:94-101.
3. The Circulatory System In: Mescher AL, Junqueira L, editors. Junqueira's basic histology : text and atlas. 12th ed. ed. New York ; London: McGraw-Hill Medical, 2010.
4. Circulatory system. In: Young B, Wheater PR, editors. Wheater's functional histology : a text and colour atlas. 5th ed. / Barbara Young ... [et al.] ; drawings by Philip J. Deakin. ed. [Edinburgh]: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
5. Izzo JL, Jr., Shykoff BE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment. Reviews in cardiovascular medicine 2001;2:29-34, 37-40.
6. Παπαϊωάννου Θ. Αρτηριακή Σκληρία: Μέθοδοι και Συσκευές. Πρακτικά Σεμιναρίου Ομάδων Εργασίας (20-23 Φεβρουαρίου 2002). Αθήνα: Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2002.
7. Vascular Distensibility and Functions of the Arterial and Venous Systems. In: Guyton AC, Hall JE, editors. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:xxxv, 1116 p.



8. Vardoulis O, Papaioannou TG, Stergiopoulos N. On the estimation of total arterial compliance from aortic pulse wave velocity. *Annals of biomedical engineering* 2012;40:2619-26.
9. Sokolis DP, Boudoulas H, Karayannacos PE. Segmental differences of aortic function and composition: clinical implications. *Hellenic J Cardiol* 2008;49:145-54.
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
11. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American journal of hypertension* 2002;15:426-44.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it! *J Am Coll Cardiol* 2014;63:647-9.
13. Stefanadis C, Stratos C, Vlachopoulos C, Marakas S, Boudoulas H, Kallikazaros I, Tsiamis E, Toutouzas K, Sioros L, Toutouzas P. Pressure-diameter relation of the human aorta. A new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter. *Circulation* 1995;92:2210-9.
14. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990-6.

15. Vavuranakis M, Stefanadis C, Triandaphyllidi E, Toutouzas K, Toutouzas P. Coronary artery distensibility in diabetic patients with simultaneous measurements of luminal area and intracoronary pressure: evidence of impaired reactivity to nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1075-81.
16. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Flores F, Azmoon S, Ismaeel H, Shavelle D, Mao SS, Ebrahimi R, Budoff MJ. Impaired aortic distensibility measured by computed tomography is associated with the severity of coronary artery disease. *The international journal of cardiovascular imaging* 2011;27:459-69.
17. Nelson AJ, Worthley SG, Cameron JD, Willoughby SR, Piantadosi C, Carbone A, Dundon BK, Leung MC, Hope SA, Meredith IT, Worthley MI. Cardiovascular magnetic resonance-derived aortic distensibility: validation and observed regional differences in the elderly. *Journal of hypertension* 2009;27:535-42.
18. Leeson CP, Robinson M, Francis JM, Robson MD, Channon KM, Neubauer S, Wiesmann F. Cardiovascular magnetic resonance imaging for non-invasive assessment of vascular function: validation against ultrasound. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2006;8:381-7.
19. Collette M, Lalande A, Willoteaux S, Leftheriotis G, Humeau A. Measurement of the local aortic stiffness by a non-invasive bioelectrical impedance technique. *Medical & biological engineering & computing* 2011;49:431-9.

20. Protogerou AD, Papaioannou TG, Vlachopoulos C. Arterial stiffness mapping: a better navigation to Ithaca? *J Am Coll Cardiol* 2014.
21. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006;92:1544-50.
22. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Tsiamis E, Stefanadis C. Aortic pain associated with deteriorated aortic elastic properties: an early manifestation of aortopathy. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:176-9.
23. Sokolis DP, Zarbis N, Dosios T, Papalouka V, Papadimitriou L, Boudoulas H, Karayannacos PE. Post-vagotomy mechanical characteristics and structure of the thoracic aortic wall. *Annals of biomedical engineering* 2005;33:1504-16.
24. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, Agapitos M, Toutouzas P. Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation* 1995;91:2669-78.
25. Stefanadis CI, Karayannacos PE, Boudoulas HK, Stratos CG, Vlachopoulos CV, Dontas IA, Toutouzas PK. Medial necrosis and acute alterations in aortic distensibility following removal of the vasa vasorum of canine ascending aorta. *Cardiovasc Res* 1993;27:951-6.
26. Boudoulas KD, Vlachopoulos C, Raman SV, Sparks EA, Triposciadis F, Stefanadis C, Boudoulas H. Aortic function: from the research laboratory to the clinic. *Cardiology* 2012;121:31-42.

27. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-13.
28. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007;12:329-41.
29. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
30. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
31. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.
32. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
33. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney international* 2003;63:1852-60.
34. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34:1203-6.
35. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent

- predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
36. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
  37. Dart A, Silagy C, Dewar E, Jennings G, McNeil J. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J* 1993;14:1465-70.
  38. Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, Simon AC. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985;109:1345-52.
  39. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
  40. Stacey RB, Bertoni AG, Eng J, Bluemke DA, Hundley WG, Herrington D. Modification of the effect of glycemic status on aortic distensibility by age in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2010;55:26-32.
  41. Pietri P, Vlachopoulos C, Vyssoulis G, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Macro- and microvascular alterations in patients with metabolic syndrome: sugar makes the difference. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2013.
  42. Wang J, Liu L, Zhou Y, Wang C, Hu H, Hoff K, Guo Y, Gao X, Wang A, Wu S, Zhao X. Increased fasting glucose and the prevalence of arterial stiffness: a cross-sectional study in Chinese adults. *Neurological research* 2014;36:427-33.

43. Turkbey EB, Redheuil A, Backlund JY, Small AC, Cleary PA, Lachin JM, Lima JA, Bluemke DA. Aortic distensibility in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013;36:2380-7.
44. Shapiro Y, Mashavi M, Luckish E, Shargorodsky M. Diabetes and menopause aggravate age-dependent deterioration in arterial stiffness. *Menopause* 2014.
45. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-63.
46. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657-63.
47. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, Jennings GL, Laufer E, Esmore DS. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991;338:270-3.
48. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumas J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998;135:604-8.
49. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Advances in cardiology* 2007;44:261-77.
50. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Dimitrov G, Carotta M. Increased aortic stiffness and related

- factors in patients with peripheral arterial disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:712-6.
51. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87:4662-6.
  52. Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, Alevizaki M. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol* 2005;103:1-6.
  53. Moran LJ, Cameron JD, Strauss BJ, Teede HJ. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2011;26:2192-9.
  54. Kaya MG, Gunebakmaz O, Zencir C, Yilmazsoy A, Karadag M, Topsakal R, Ergin A, Kelestimur F. An assessment of the elastic properties of the aorta in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:2402-5.
  55. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini SA, dos Reis RM, Silva de Sa MF, Ferriani RA. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clinical endocrinology* 2009;71:406-11.
  56. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, Harish S, Furlong A, McEniery CM, Brown J, Wilkinson IB. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006;114:1185-92.

57. Cicek OF, Bayram NA, Ayhan H, Erten S, Aslan AN, Sari C, Ozen MB, Bilen E, Bastug S, Durmaz T, Keles T, Bozkurt E. Assessment of the relationship between aortic stiffness and left ventricular functions with echocardiography in patients with Sjogren's syndrome. *International journal of rheumatic diseases* 2013.
58. Provan SA, Angel K, Semb AG, Mowinckel P, Agewall S, Atar D, Kvien TK. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year followup study of 108 patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2011;38:606-12.
59. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, Toutouza M, Stefanadis C. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005;112:2193-200.
60. Jones A, Vennelle M, Connell M, McKillop G, Newby DE, Douglas NJ, Riha RL. Arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep medicine* 2013;14:428-32.
61. Jelic S, Bartels MN, Mateika JH, Ngai P, DeMeersman RE, Basner RC. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *Sleep* 2002;25:850-5.
62. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:613-8.



63. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C, Hatziliami A, Karagiorga M. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis* 2007;191:427-32.
64. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* 2002;106:2561-6.
65. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:57-63.
66. Kiotsekoglou A, Moggridge JC, Saha SK, Kapetanakis V, Govindan M, Alpendurada F, Mullen MJ, Camm J, Sutherland GR, Bijmens BH, Child AH. Assessment of aortic stiffness in marfan syndrome using two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2011;28:29-37.
67. Boutouyrie P, Germain DP, Fiessinger JN, Laloux B, Perdu J, Laurent S. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Circulation* 2004;109:1530-5.
68. Aggoun Y, Sidi D, Levy BI, Lyonnet S, Kachaner J, Bonnet D. Mechanical properties of the common carotid artery in Williams syndrome. *Heart* 2000;84:290-3.
69. Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, Basso C, Siviero P, Maggi S, Crepaldi G, Thiene G. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008;29:472-9.
70. Huang FQ, Le Tan J. Pattern of aortic dilatation in different bicuspid aortic valve phenotypes and its association with aortic valvular dysfunction and elasticity. *Heart, lung & circulation* 2014;23:32-8.

71. Christensen JT, Lu JC, Donohue J, Yu S, Mahani MG, Agarwal PP, Dorfman AL. Relation of aortic stiffness and strain by cardiovascular magnetic resonance imaging to age in repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2014;113:1031-5.
72. Cheung YF, Ou X, Wong SJ. Central and peripheral arterial stiffness in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot: implications for aortic root dilatation. *Heart* 2006;92:1827-30.
73. Chong WY, Wong WH, Chiu CS, Cheung YF. Aortic root dilation and aortic elastic properties in children after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2006;97:905-9.
74. Kocyigit I, Kaya MG, Orselik O, Kaya C, Akpek M, Zengin H, Sipahioglu MH, Unal A, Yilmaz MI, Tokgoz B, Oymak O, Axelsson J. Early arterial stiffness and inflammatory biomarkers in normotensive polycystic kidney disease patients. *American journal of nephrology* 2012;36:11-8.
75. Borresen ML, Wang D, Strandgaard S. Pulse wave reflection is amplified in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *American journal of nephrology* 2007;27:240-6.
76. Kingwell B, Boutouyrie P. Genetic influences on the arterial wall. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2007;34:652-7.
77. Rajkumar S, Schmidt-Trucksass A, Wellenius GA, Bauer GF, Huynh CK, Moeller A, Roosli M. The effect of workplace smoking bans on heart rate variability and pulse wave velocity of non-smoking hospitality workers. *International journal of public health* 2014.

78. Markus MR, Stritzke J, Baumeister SE, Siewert U, Baulmann J, Hannemann A, Schipf S, Meisinger C, Dorr M, Felix SB, Keil U, Volzke H, Hense HW, Schunkert H. Effects of smoking on arterial distensibility, central aortic pressures and left ventricular mass. *Int J Cardiol* 2013;168:2593-601.
79. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Diamantopoulos L, Toutouzas K, Giatrakos N, Vaina S, Tsekoura D, Toutouzas P. Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Annals of internal medicine* 1998;128:426-34.
80. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, Pitsavos C, Marakas S, Boudoulas H, Toutouzas P. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997;95:31-8.
81. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Panagiotakos D, O'Rourke MF, Stefanadis C. Cigar smoking has an acute detrimental effect on arterial stiffness. *American journal of hypertension* 2004;17:299-303.
82. Sassalos K, Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Gialernios T, Aznaouridis K, Stefanadis C. The acute and chronic effect of cigarette smoking on the elastic properties of the ascending aorta in healthy male subjects. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:263-8.
83. Vlachopoulos C, Hirata K, Stefanadis C, Toutouzas P, O'Rourke MF. Caffeine increases aortic stiffness in hypertensive patients. *American journal of hypertension* 2003;16:63-6.
84. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. *Journal of hypertension* 2003;21:563-70.

85. Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I, Stefanadis C. Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *The American journal of clinical nutrition* 2005;81:1307-12.
86. Siasos G, Oikonomou E, Chrysohoou C, Tousoulis D, Panagiotakos D, Zaromitidou M, Zisimos K, Kokkou E, Marinou G, Papavassiliou AG, Pitsavos C, Stefanadis C. Consumption of a boiled Greek type of coffee is associated with improved endothelial function: the Ikaria study. *Vasc Med* 2013;18:55-62.
87. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Dima I, Aznaouridis K, Andreadou I, Stefanadis C. Acute effect of black and green tea on aortic stiffness and wave reflections. *Journal of the American College of Nutrition* 2006;25:216-23.
88. Kappus RM, Fahs CA, Smith D, Horn GP, Agiovlasitis S, Rossow L, Jae SY, Heffernan KS, Fernhall B. Obesity and overweight associated with increased carotid diameter and decreased arterial function in young otherwise healthy men. *American journal of hypertension* 2014;27:628-34.
89. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005;45:187-92.
90. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Alexopoulos N, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Baou K, Stefanadi E, Stefanadis C. Divergent effects of laughter and mental stress on arterial stiffness and central hemodynamics. *Psychosomatic medicine* 2009;71:446-53.

91. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Alexopoulos N, Ioakeimidis N, Siasos G, Stefanadis C. Acute mental stress has a prolonged unfavorable effect on arterial stiffness and wave reflections. *Psychosomatic medicine* 2006;68:231-7.
92. Reppel M, Franzen K, Bode F, Weil J, Kurowski V, Schneider SA, Baulmann J, von Lukowicz T, Mirau W, Mortensen E, Wassertheurer S, Schunkert H, Mortensen K. Central hemodynamics and arterial stiffness during the finals of the world cup soccer championship 2010. *Int J Cardiol* 2013;166:627-32.
93. West SG, McIntyre MD, Piotrowski MJ, Poupin N, Miller DL, Preston AG, Wagner P, Groves LF, Skulas-Ray AC. Effects of dark chocolate and cocoa consumption on endothelial function and arterial stiffness in overweight adults. *The British journal of nutrition* 2014;111:653-61.
94. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Alexopoulos N, Economou E, Andreadou I, Stefanadis C. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals. *American journal of hypertension* 2005;18:785-91.
95. Karatzi K, Papaioannou TG, Papamichael C, Lekakis J, Stefanadis C, Zampelas A. Red wine, arterial stiffness and central hemodynamics. *Current pharmaceutical design* 2009;15:321-8.
96. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, Salerno G, Scarafile R, Citro R, Vriz O, Limongelli G, Di Salvo G, Caso P, Bossone E, Calabro R, Russo MG. Aortic stiffness and distensibility in top-level athletes. *Journal of the American Society of*

Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 2012;25:561-7.

97. Bertovic DA, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension* 1999;33:1385-91.
98. Montero D, Roche E, Martinez-Rodriguez A. The impact of aerobic exercise training on arterial stiffness in pre- and hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014.
99. Montero D, Roberts CK, Vinet A. Effect of Aerobic Exercise Training on Arterial Stiffness in Obese Populations : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2014.
100. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Chrysohoou C, Zaromitidou M, Kioufis S, Maniatis K, Dilaveris P, Miliou A, Michalea S, Papavassiliou AG, Stefanadis C. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis* 2013;227:367-72.
101. Maki-Petaja KM, Wilkinson IB. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Current pharmaceutical design* 2009;15:290-303.
102. Wang ZG, Chen BW, Lu NQ, Cheng YM, Dang AM. Relationships between use of statins and arterial stiffness in normotensive and hypertensive patients with coronary artery disease. *Chinese medical journal* 2013;126:3087-92.
103. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiology in review* 2012;20:259-63.

104. Yoganathan AP. Cardiac Valve Prostheses. In: Bronzino JD, editor *The biomedical engineering handbook*. 2nd ed. ed. Boca Raton: CRC Press : IEEE Press, 2000.
105. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Annals of surgery* 1961;154:726-40.
106. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1960;40:744-62.
107. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119:1034-48.
108. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
109. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Archives of cardiovascular diseases* 2012;105:146-52.
110. Busca R, Brasseur P, Piazza N. Variations in TAVI rates across 14 countries over two years. (331). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012;8.
111. Werner N, Nickenig G. TAVI: thoughtful application of valve treatment innovations. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2014;103:255-7.

112. Vavuranakis M, Voudris V, Vrachatis DA, Thomopoulou S, Toutouzas K, Karavolias G, Tolios I, Sbarouni E, Lazaros G, Chrysohoou C, Khoury M, Brili S, Balanika M, Moldovan C, Stefanadis C. Transcatheter aortic valve implantation, patient selection process and procedure: two centres' experience of the intervention without general anaesthesia. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:492-500.
113. Rex S. Anesthesia for transcatheter aortic valve implantation: an update. *Current opinion in anaesthesiology* 2013;26:456-66.
114. Albert Lasker Clinical Medical Research Award ([http://www.laskerfoundation.org/awards/2007\\_c\\_description.htm](http://www.laskerfoundation.org/awards/2007_c_description.htm)). 2007 Awards: Lasker Foundation, 2007.
115. Chaikof EL. The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function. *N Engl J Med* 2007;357:1368-71.
116. Miller GE. Artificial Heart Valves. In: Miller GE, editor *Artificial Organs*. United States of America: Morgan & Claypool Publishers, 2006.
117. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
118. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714-20.



119. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged  $\geq$  80 years. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006;30:722-7.
120. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
121. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95.
122. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.

123. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696-704.
124. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J, Jr., Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh J. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using A Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis at Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014.
125. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med* 2014.
126. Haussig S, Schuler G, Linke A. Worldwide TAVI registries: what have we learned? *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2014.
127. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L,

- Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
128. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014.
129. O'Sullivan CJ, Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Preinterventional screening of the TAVI patient: how to choose the suitable patient and the best procedure. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2014;103:259-74.
130. Michiels R. CoreValve ReValving System for Percutaneous Aortic Valve Replacement. In: Serruys PW, Piazza N, Cribier A, Webb J, Laborde JC, De Jaegere P, editors. *Transcatheter Aortic Valve Implantation: Tips and Tricks to Avoid Failure*. New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc., 2010:94-101.
131. Gerckens U, Buellesfeld L, Latsios G, Müller R, Sauren B, Iversen S, Grube E. Percutaneous transluminal aortic valve replacement: TheCoreValve prosthesis. In: Yankah C, Y. W, Hetzer R, editors. *Aorti Root Surgery: The Biological Solution*. Berlin; Heidelberg: Springer, 2010:22-31.

132. Vavouranakis M, Vrachatis DA, Toutouzas KP, Chrysohoou C, Stefanadis C. "Bail out" procedures for malpositioning of aortic valve prosthesis (CoreValve). *Int J Cardiol* 2010;145:154-5.
133. Vavuranakis M, Kariori M, Vrachatis D, Aznaouridis C, Kalogeras K, Moldovan C, Stefanadis C. "Balloon Withdrawal Technique" to Correct Prosthesis Malposition and Treat Paravalvular Aortic Regurgitation During TAVI. *The Journal of invasive cardiology* 2013;25:196-7.
134. Vavuranakis M, Vrachatis D, Stefanadis C. CoreValve aortic bioprosthesis: repositioning techniques. *JACC Cardiovascular interventions* 2010;3:565; author reply 565-6.
135. Forrest JK. Transcatheter aortic valve replacement: design, clinical application, and future challenges. *The Yale journal of biology and medicine* 2012;85:239-47.
136. Heistad DD, Marcus ML. Role of vasa vasorum in nourishment of the aorta. *Blood Vessels* 1979;16:225-38.
137. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881-2.
138. Βραχάτης ΔΑ, Βαβουρανάκης Ε. Διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας: νεότερα στοιχεία. *Καρδιολογική Γνώμη* 2011;6:35-40.
139. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013;310:2191-4.
140. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-4.

141. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, Boudoulas H. Aortic function: methods of evaluation. In: Boudoulas H, Stefanadis C, editors. *The Aorta: Structure, Function, Dysfunction, and Diseases*. New York: Informa Healthcare, 2009:41–59.
142. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
143. Barbetseas J, Alexopoulos N, Brili S, Aggeli C, Marinakis N, Vlachopoulos C, Vyssoulis G, Stefanadis C. Changes in aortic

- root function after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2006;110:74-9.
144. de Jaegere P, van Dijk LC, Laborde JC, Sianos G, Orellana Ramos FJ, Lighart J, Kappetein AP, Vander Ent M, Serruys PW. True percutaneous implantation of the CoreValve aortic valve prosthesis by the combined use of ultrasound guided vascular access, Prostar(R) XL and the TandemHeart(R). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2007;2:500-5.
  145. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *Journal of digital imaging* 2004;17:205-16.
  146. Rosset C, Rosset A, Ratib O. General consumer communication tools for improved image management and communication in medicine. *Journal of digital imaging* 2005;18:270-9.
  147. Pocock SJ. *Clinical trials : a practical approach*. Chichester [West Sussex] ; New York: Wiley, 1983.
  148. Peat JK, Barton B. Continuous variables: comparing two-independent samples. *Medical statistics : a guide to data analysis and critical appraisal*. Malden, Mass. ; Oxford: Blackwell Publishing, BMJ Books, 2005:51-85.
  149. Nemes A, Galema TW, Geleijnse ML, Soliman OI, Yap SC, Anwar AM, ten Cate FJ. Aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with improved aortic distensibility at long-term follow-up. *Am Heart J* 2007;153:147-51.
  150. Nemes A, Galema TW, Soliman OI, Bogers AJ, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Improved aortic distensibility after aortic

- homograft root replacement at long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2009;136:216-9.
151. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Boudoulas H, Papaioannou TG, Moldovan C, Kariori MG, Kalogeras KI, Pietri PG, Tentolouris C, Stefanadis C. Effect of transcatheter aortic valve implantation on the ascending aorta's elasticity. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2012;101:895-9.
  152. Vizzardi E., Sciatti E., Bonadei I., D'Aloia A., Gelsomino S., Lorusso R., Etti F., M. M. Effects of transcatheter aortic valve implantation on ascending aorta wall elastic properties: Tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography study. *IJC Heart & Vessels* 2014.
  153. Schmidtke C, Bechtel J, Hueppe M, Noetzold A, Sievers HH. Size and distensibility of the aortic root and aortic valve function after different techniques of the ross procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2000;119:990-7.
  154. Melina G, Rajappan K, Amrani M, Khaghani A, Pennell DJ, Yacoub MH. Aortic distensibility after aortic root replacement assessed with cardiovascular magnetic resonance. *J Heart Valve Dis* 2002;11:67-74; discussion 74.
  155. Leyh RG, Hagl C, Kofidis T, Haverich A. Impact of ascending aorta replacement combined with a Ross procedure on autograft root distensibility and function in patients with combined pathology of the aortic valve and ascending aorta. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2003;2:116-9.
  156. Matsumori M, Tanaka H, Kawanishi Y, Onishi T, Nakagiri K, Yamashita T, Okada K, Okita Y. Comparison of distensibility of

- the aortic root and cusp motion after aortic root replacement with two reimplantation techniques: Valsalva graft versus tube graft. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2007;6:177-81.
157. Tozzi P, Corno A, Hayoz D. Definition of arterial compliance. Re: Hardt et al., "Aortic pressure-diameter relationship assessed by intravascular ultrasound: experimental validation in dogs.". *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2000;278:H1407.
158. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Aortic stiffness: prime time for integration into clinical practice? *Hellenic J Cardiol* 2010;51:385-90.
159. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-27.
160. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-46.