



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**

Διευθυντής: Καθηγητής Χριστόδουλος Στεφανάδης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Μελέτη Με Οπτική Συνεκτική Τομογραφία των
Χαρακτηριστικών της Αθηρωματικής Πλάκας σε Ασθενείς
με Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση ST που
Έχουν Υποβληθεί σε Θρομβόλυση**

ΚΑΡΑΝΑΣΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2014

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Μελέτη Με Οπτική Συνεκτική Τομογραφία των Χαρακτηριστικών της Αθηρωματικής Πλάκας σε Ασθενείς με Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση ST που Έχουν Υποβληθεί σε Θρομβόλυση

Ημερομηνία αιτήσεως: 26-3-2008

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 11-6-2008

Μέλη τριμελούς επιτροπής: Χριστόδουλος Στεφανάδης

Δημήτριος Τούσουλης

Κωνσταντίνος Τεντολούρης

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 24-2-2009

Ημερομηνία καταθέσεως: 23-4-2014

Ημερομηνία παρουσίασης: 16-7-2014

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Μελέτιος Δημόπουλος

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χριστόδουλος Στεφανάδης

Μελέτιος Δημόπουλος

Δημήτριος Τούσουλης

Χρήστος Πίτσαβος

Κωνσταντίνος Τεντολούρης

Κωνσταντίνος Τούτουζας

Ελευθέριος Τσιάμης

Στους γονείς μου

Σε όσους με στήριξαν

Ευχαριστίες

Πρώτα από όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα, κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη, Καθηγητή της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να εργαστώ σε ένα περιβάλλον το οποίο προάγει την έρευνα στα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ είναι ένα από τα κορυφαία στην Ευρώπη στο συγκεκριμένο τομέα και δικαίως μπορεί να χαρακτηριστεί και ως «ναός» της έρευνας. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα άλλα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον καθηγητή κ. Τούσουλη και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Τεντολούρη για τη συνεισφορά τους κατά την πορεία της διατριβής μου. Ταυτόχρονα, οφείλω να αναγνωρίσω την πολύτιμη καθοδήγηση, τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο, του αναπληρωτή καθηγητή Ελευθερίου Τσιάμη στην αρχή της ενασχόλησης μου στη μονάδα εμφραγμάτων και στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη ΔΕΠ για τη συνεργασία που είχαμε κατά τη διάρκεια της παρουσίας μου και τη βοήθεια τους, ενώ σημαντική βοήθεια έλαβα και από το προσωπικό του τμήματος και ιδίως του αιμοδυναμικού εργαστηρίου, τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω για τη συνεργασία τους.

Στην πορεία μου υπήρξαν πολλά άτομα στην ερευνητική ομάδα με τα οποία συνεργάστηκα στο πλαίσιο της εκπόνησης αυτής της διατριβής χωρίς τη βοήθεια των οποίων δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της. Ενδεικτικά αναφέρω την κ. Ρήγα, τον κ. Συνετό, την κ. Δρακοπούλου, την κ. Πατσά, την κ. Μιχελόγγονα, τον κ. Σταθογιάννη, τον κ. Κλέττα, την κ. Νικολάου και όλους όσους συνεισέφεραν σε αυτή την επιστημονική προσπάθεια.

Θα ήθελα να σταθώ στην προσφορά του αναπληρωτή καθηγητή κ. Τούτουζα, στην ερευνητική ομάδα του οποίου είχα την χαρά και την τιμή να αποτελέσω μέλος. Θα ήθελα λοιπόν να τον ευχαριστήσω για την πολύτιμη καθοδήγηση που μου προσέφερε αυτό το διάστημα και για τις βάσεις που έθεσε για την ενασχόληση μου με την έρευνα των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Τέλος θα ήθελα να κάνω ιδιαίτερη μνεία στους ανθρώπους του στενού μου περιβάλλοντος. Οι γονείς μου κατά πρώτο λόγο, αλλά και οι φίλοι μου, ο καθένας με τον τρόπο του, έδειξαν κατανόηση και με στήριξαν κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας και τους ευχαριστώ θερμά γι' αυτό.

Πίνακας Περιεχομένων

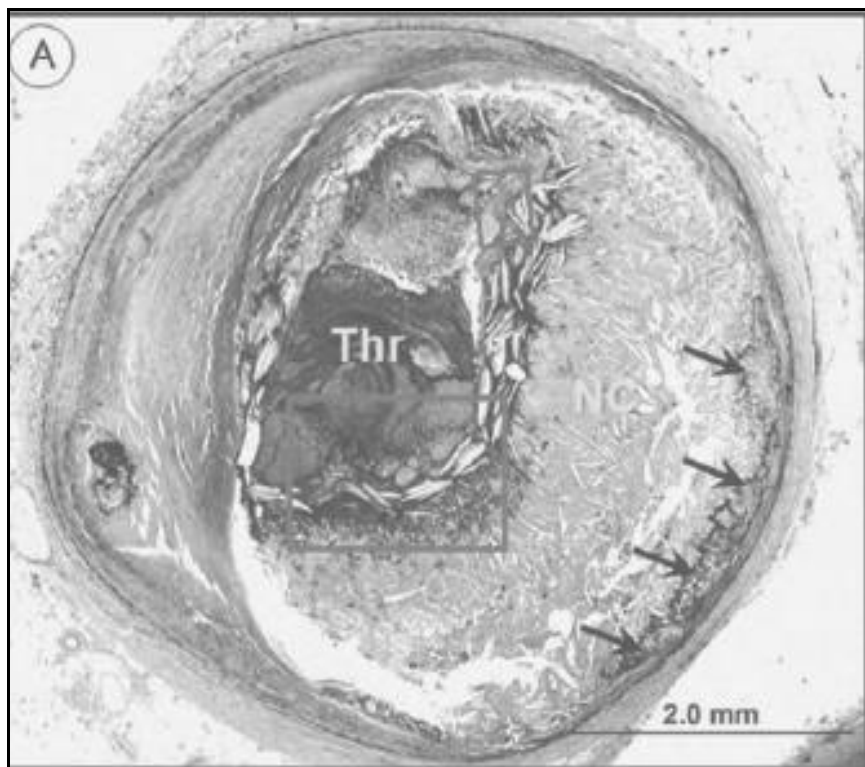
Ευχαριστίες	7
Πίνακας Περιεχομένων	9
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Βασικές αρχές αθηρωμάτωσης	13
1.1 Εισαγωγή	15
1.2. Φυσική ιστορία των αθηρωματικών πλακών.....	16
1.2.1. Μη αθηρωματικές βλάβες έσω χιτώνα	17
1.2.2. Εξελισσόμενες αθηρωματικές βλάβες	18
1.2.3. Επουλωθείσες βλάβες	21
1.3. Μοριακοί παράγοντες που επιδρούν στη φυσική ιστορία της αθηρωμάτωσης	21
1.3.1. Σχηματισμός της πλάκας	21
1.3.2. Εξελισσόμενο ινοαθήρωμα	22
1.4. Παθοφυσιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη ρήξη της πλάκας.....	24
1.4.1. Έκφραση παραγόντων που αποδυναμώνουν την ινώδη κάψα	25
1.4.2. Μηχανικές δυνάμεις που ενεργούν στην ινώδη κάψα	25
1.5. Πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αποσταθεροποίηση της πλάκας	26
1.5.1. Φλεγμονή έξω χιτώνα	26
1.5.2. Νεοαγγειογένεση	27
1.5.3. Αιμορραγία εντός της πλάκας.....	28
1.6. Συμπέρασμα.....	29
1.7. Βιβλιογραφία	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και θρομβόλυση	37
2.1. Προγνωστικοί παράγοντες επιτυχημένης θρομβόλυσης σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	39
2.2. Βιβλιογραφία	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας	47
3.1. Εισαγωγή	49
3.2. Ανίχνευση ευάλωτης πλάκας.....	50
3.3. Αγγειογραφία.....	50
3.4. Ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα.....	52
3.5. Ελαστογραφία και παλπογραφία	54
3.6. Θερμογραφία	55
3.7. Οπτική συνεκτική τομογραφία	55
3.8. Αγγειοσκόπηση.....	56
3.9. Φασματοσκόπηση υπερύθρου φωτός (NIRS).....	57
3.10. Συμπέρασμα.....	58
3.11. Βιβλιογραφία	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Απεικόνιση του μικροπεριβάλλοντος της αθηρωματικής πλάκας με την οπτική συνεκτική τομογραφία.....	67

4.1. Εισαγωγή - Βασικές αρχές οπτικής απεικόνισης - Ενδοαγγειακά συστήματα OCT.....	69
4.1.1. Απορρόφηση.....	70
4.1.2. Τεχνική σύγκριση OCT με άλλες ενδοαγγειακές τεχνικές.....	73
4.1.3. Καθετήρες για ενδοαγγειακή απεικόνιση με OCT.....	74
4.1.4. Σύστημα καταγραφής IVOCT.....	75
4.1.5. Τεχνικές λήψης εικόνων.....	75
4.2. Τεκμηρίωση της ικανότητας της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας για χαρακτηρισμό της πλάκας με βάση ιστολογικές και in vivo μελέτες.....	79
4.2.1. Ποιοτικός χαρακτηρισμός πρώιμων αθηρωματικών βλαβών.....	79
4.2.2. Ποιοτικός χαρακτηρισμός εξελισσόμενων αθηρωματικών βλαβών.....	80
4.2.3. Πραγματοποίηση ποσοτικών μετρήσεων σε χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας.....	82
4.3. Συγκριτική αξιολόγηση με άλλες απεικονιστικές τεχνικές και συνδυασμός απεικονιστικών τεχνικών για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της πλάκας.....	85
4.3.1. OCT και IVUS.....	85
4.3.2. OCT και θερμογραφία.....	87
4.3.3. OCT και άλλες τεχνικές.....	89
4.4. Δεδομένα για τη μορφολογία και τη παθοφυσιολογία της πλάκας.....	91
4.4.1. Κλινική εικόνα και μορφολογία πλάκας.....	91
4.4.2. Μορφολογία της πλάκας και κλινικά χαρακτηριστικά.....	94
4.4.3. Εντόπιση στο στεφανιαίο δέντρο των ευάλωτων πλακών.....	95
4.4.4. Δείκτες φλεγμονής και μορφολογία πλάκας.....	95
4.4.5. Αξιολόγηση της εξέλιξης των μη ενόχων πλακών.....	97
4.5. Μελλοντικές προοπτικές.....	100
4.5.1. Συστήματα αυτόματης ανίχνευσης ορίων αυλού.....	100
4.5.2. Τριδιάστατη απεικόνιση αγγείων.....	101
4.5.3. Άλλες μελλοντικές προοπτικές (Doppler, PS-OCT, OCT ελαστογραφία, micro OCT).....	102
4.6. Βιβλιογραφία.....	105
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	123
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ενόχου αθηρωματικής πλάκας συσχετίζονται με τη στεφανιαία ροή μετά από χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας. Νέα ευρήματα από την οπτική συνεκτική τομογραφία από μία πολυκεντρική μελέτη.....	123
5.1. Περίληψη.....	125
5.2. Εισαγωγή.....	126
5.3. Σκοπός της μελέτης.....	127
5.4. Μεθοδολογία.....	127
Ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση.....	128
Αγγειογραφική ανάλυση.....	128
Ποσοτική στεφανιογραφία.....	128
Υπολογισμός ροής κατά TIMI.....	129

Υπολογισμός TIMI frame count	129
Φορτίο θρόμβου (Thrombus Burden).....	129
Ανάλυση εικόνων OCT.....	130
Στατιστική ανάλυση.....	131
5.5. Αποτελέσματα.....	132
Κλινικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών.	132
Αγγειογραφική ανάλυση.....	135
Ανάλυση εικόνων OCT.....	135
5.6. Συζήτηση.....	144
Κλινικές εφαρμογές.	147
Περιορισμοί της μελέτης.	147
5.7. Συμπεράσματα	149
5.8. Βιβλιογραφία	150
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Διαφορές στην κατανομή και την ποσότητα του υπολειπόμενου θρόμβου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος που προκαλείται από διάβρωση της πλάκας σε σχέση με τη ρήξη της πλάκας σε ασθενείς με επιτυχή θρομβόλυση: μια μελέτη με Οπτική Συνεκτική Τομογραφία.....	157
6.1. Εισαγωγή	159
6.2. Σκοπός της μελέτης.....	159
6.3. Μεθοδολογία.....	159
6.4. Αποτελέσματα.....	161
6.5. Συζήτηση.....	164
6.6. Συμπεράσματα	164
6.7. Βιβλιογραφία	165
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. Δημοσιεύσεις σχετικές με το αντικείμενο της διατριβής	167
Peer-reviewed full publications	167
Abstract publications	170
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. Ιπποκράτειος όρκος.....	177
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ. Βιογραφικό σημείωμα υποψηφίου.....	179

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Βασικές αρχές αθηρωμάτωσης.



Εικόνα. Παθολογοανατομική εικόνα από πλάκα με ρήξη.
Τροποποιημένη από Falk et al 'Update on acute coronary syndromes: the pathologists'
view' Eur Heart J 2013;34:719-28

1.1 Εισαγωγή

Η αθηρωμάτωση έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Μερικοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί εφ' όρου ζωής, παρά τη παρουσία αθηρωματικών πλακών στο αγγειακό τους σύστημα. Άλλοι παρουσιάζουν ισχαιμικά συμβάματα, όπως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Η πρώτη περίπτωση χαρακτηρίζεται συνήθως από αργής εξέλιξης, σιωπηλές βλάβες που ορίζονται ως «σταθερές πλάκες». Στη δεύτερη περίπτωση, τα κλινικά συμβάματα σχετίζονται με μία ή περισσότερες «ασταθείς πλάκες». Η θρόμβωση είναι η σοβαρότερη κλινική εκδήλωση μιας αθηρωματικής βλάβης¹. Ο κίνδυνος σημαντικών θρομβωτικών και θρομβοεμβολικών επιπλοκών της αθηρωμάτωσης συσχετίζεται περισσότερο με την αστάθεια μίας αθηρωματικής βλάβης παρά με την έκταση της νόσου¹⁻³. Η σταθερή στηθάγχη συσχετίζεται με ομαλές, ινώδεις πλάκες στεφανιαίων αρτηριών, ενώ η ασταθής στηθάγχη, το ΟΕΜ, και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος συσχετίζονται με ανώμαλες ή ρηχθείσες πλάκες^{4,5}.

Η φλεγμονή είναι συστατικό όλων των τύπων πλάκας^{6, 7}. Επιπλέον, η τοπογραφική σχέση μεταξύ φλεγμονώδους διήθησης, ρήξης πλάκας, και θρόμβωσης αποδείχθηκε από τους van der Wal και συνεργάτες⁸, οι οποίοι έδειξαν την παρουσία μακροφάγων σε εγγύτητα με το σημείο ρήξης της ινώδους κάψας, σε νεκροτομικά παρασκευάσματα από ασθενείς με θανατηφόρο ΟΕΜ. Περαιτέρω έρευνες κατέδειξαν το ρόλο των ενεργοποιημένων μακροφάγων και των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων στην αποσταθεροποίηση της πλάκας^{6, 9}. Ο συνδυασμός μακροφάγων και λεμφοκυττάρων στην ευάλωτη πλάκα σχετίζεται με την έκκριση κυτοκινών και λυτικών ενζύμων που προκαλούν τη λέπτυνση της ινώδους κάψας, προδιαθέτοντας στη ρήξη μιας βλάβης^{6, 9}.

1.2. Φυσική ιστορία των αθηρωματικών πλακών

Πίνακας 1.1 Ταξινόμηση Αθηρωματικών βλαβών

Ταξινόμηση κατά American Heart Association*	Ανανεωμένη μορφολογική ταξινόμηση**
Τύπος I: Αρχική βλάβη Τύπος IIa: επιρρεπής σε εξέλιξη βλάβη τύπου II lesion Τύπος IIb: ανθεκτική σε εξέλιξη βλάβη τύπου II lesion Τύπος III: ενδιάμεση βλάβη (προαθήρωμα) Τύπος IV: αθήρωμα Τύπος Va: ινοαθήρωμα (βλάβη τύπου V) Τύπος Vb: ασβεστοωμένη βλάβη (βλάβη τύπου VII) Τύπος Vc: ινώδης βλάβη (βλάβη τύπου VIII) Τύπος VI: επιπλεγμένη βλάβη VIa: με διαταραχή επιφανείας (ρήξη) VIb: με αιμάτωμα-αιμορραγία VIc: με θρόμβο	Μη αθηρωματικές βλάβες έσω χιτώνα Πάχυνση έσω χιτώνα Λιπώδης γράμμωση Εξελικτικές αθηρωματικές βλάβες Σταθερές πλάκες Παθολογική πάχυνση έσω χιτώνα Ινοαθηρώματα Ινοασβεστοωμένες βλάβες Ευάλωτες πλάκες Ινοαθηρώματα λεπτής κάψας Ασβεστομένο οξίδιο Ασταθείς θρομβωτικές πλάκες Ρήξη πλάκας με ενδοαυλικό θρόμβο Ρήξη πλάκας με εξέλκωση Διάβρωση πλάκας Ασβεστομένο οξίδιο Επουλωθείσες βλάβες

*Από Stary και συνεργάτες.^{10, 11}

**Τροποποιημένο από Virmani και συνεργάτες⁵ και Naghavi και συνεργάτες.¹²

Οι αθηρωματικές βλάβες, σύμφωνα με την ταξινόμηση της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, τροποποιημένη από Virmani και συνεργάτες⁵ και από Naghavi και συνεργάτες¹² (Πίνακας 1.1), διαιρούνται σε 2 ομάδες: μη αθηρωματικές βλάβες έσω χιτώνα και εξελισσόμενες αθηρωματικές βλάβες. Μια τρίτη ομάδα βλαβών, οι επουλωθείσες αθηρωματικές βλάβες, είναι βλάβες, που απαντώνται με μεγάλη συχνότητα στις καρωτίδες (Πίνακας 1.1). Μια εναλλακτική προσέγγιση στο

χαρακτηρισμό των αθηρωματικών βλαβών είναι βασισμένη στο πάχος της ινώδους κάψας και το βαθμό της φλεγμονώδους διήθησης.

Δεδομένου ότι μία βλάβη εξελίσσεται από λιπώδης γράμμωση σε αθήρωμα, η αύξηση του μεγέθους της πλάκας συνοδεύεται με την προσαρμοστική θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου: Το εξωτερικό ελαστικό πέταλο επεκτείνεται για να υποδεχτεί τη βλάβη, διατηρώντας έτσι το μέγεθος του αυλού¹³. Αυτή η επέκταση συνεχίζεται, έως ότου το αγγείο επεκταθεί στο 180% του αρχικού του μεγέθους λόγω της βλάβης. Στο σημείο αυτό, η βλάβη περιέχει τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, και τα T λεμφοκύτταρα. Η μετέπειτα αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των τύπων κυττάρων και του συνδετικού ιστού καθορίζει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της βλάβης, συμπεριλαμβανομένων και σημαντικών επιπλοκών, όπως η θρόμβωση και η ρήξη.

1.2.1. Μη αθηρωματικές βλάβες έσω χιτώνα

Οι περισσότερες βλάβες στους ενήλικες προέρχονται από τις προϋπάρχουσες βλάβες του έσω χιτώνα, που αποτελούνται από την πάχυνση του έσω χιτώνα και τις λιπώδεις γραμμώσεις.

Πάχυνση έσω χιτώνα. Η πάχυνση του έσω χιτώνα περιλαμβάνει κυρίως λεία μυϊκά κύτταρα σε ένα στρώμα πλούσιο σε πρωτεογλυκάνες. Η κατανομή τέτοιων βλαβών στα παιδιά αντιστοιχεί στη κατανομή των αθηρωματικών βλαβών στους ενήλικους¹⁴. Ήπιος κυτταρικός πολλαπλασιασμός έχει καταδειχθεί σε πρώιμες βλάβες, ενώ τα λεία μυϊκά κύτταρα των ενήλικων βλαβών είναι συνήθως κλωνικής προέλευσης¹⁴. Έχουν υπάρξει πολύ λίγες έρευνες για την εξέλιξη των πρώιμων βλαβών του έσω χιτώνα σε ανθρώπους, και καμία από αυτές δεν έχει διευκρινίσει τους ακριβείς παθολογοανατομικούς μηχανισμούς της εξέλιξης τους.

Λιπώδεις γραμμώσεις. Οι λιπώδεις γραμμώσεις αντιστοιχούν στα ξανθώματα του έσω χιτώνα της ταξινόμησης Virmani και συνεργατών⁵ και χαρακτηρίζονται από μια συσσώρευση των μακρόφαγων που περιέχουν λίπος στον έσω χιτώνα. Αυτοί οι τύποι βλαβών μπορούν να περιέχουν μερικά λεία μυϊκά κύτταρα και T λεμφοκύτταρα.

1.2.2. Εξελισσόμενες αθηρωματικές βλάβες

Σταθερές πλάκες. Μια πλάκα με παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα χαρακτηρίζεται από πάχυνση σχετιζόμενη με εναπόθεση λιπιδίων αλλά χωρίς στοιχεία νέκρωσης⁵. Η περιοχή που επικαλύπτει τα λιπίδια είναι πλούσια σε λεία μυϊκά κύτταρα και πρωτεογλυκάνες και μπορεί να περιέχει διαφορετικούς αριθμούς μακρόφαγων και T λεμφοκυττάρων.

Ένα ινοαθήρωμα με ινώδη κάψα έχει έναν μεγάλο λιπιδικό-νεκρωτικό πυρήνα που περιέχει εξωκυττάρια λιπίδια, κρυστάλλους χοληστερόλης, και νεκρωτικά υπολείμματα, και καλύπτεται από παχιά ινώδη κάψα. Η κάψα αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα σε ένα στρώμα από κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες, με διάφορους βαθμούς διήθησης από μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα⁵. Ποικίλοι αριθμοί φλεγμονωδών κυττάρων (μακροφάγα αφρώδη κύτταρα και T λεμφοκύτταρα) ανευρίσκονται στον αυχένα της πλάκας, κοντά στο λιπιδικό νεκρωτικό πυρήνα. Αυτός ο τύπος βλάβης μπορεί να εξελιχθεί σε μία έντονα ασβεστομένη βλάβη ή να αναπτύξει επιπλοκές όπως είναι η ενδοτοιχωματική αιμορραγία.

Μια πλάκα με μικρό ή χωρίς λιπιδικό νεκρωτικό πυρήνα και μια παχιά ινώδη κάψα που επικαλύπτει εκτεταμένες εναποθέσεις ασβεστίου στο έσω χιτώνα, κοντά στον μέσο, ταξινομείται ως ινοασβεστομένη⁵. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι διαταραχές της συνέχειας του έσω χιτώνα εμφανίζονται συχνά σε περιβάλλον ασβεστομένων και παρακείμενων μη ασβεστομένων αρτηριακών ιστών¹⁵, και είναι πιθανό ότι η αποτιάνωση διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη ρήξη των πλακών. Μελέτες με αξονική τομογραφία έχουν δείξει ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με OEM ή ασταθή στηθάγχη έχει υψηλά επίπεδα ασβέστωσης στα στεφανιαία αγγεία.¹⁶

Ένα ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα, αποκαλούμενο επίσης ευάλωτη ή «υψηλού κινδύνου» πλάκα, είναι μια επιρρεπής σε ρήξη πλάκα, που απελευθερώνει θρομβογενές υλικό προκαλώντας σχηματισμό θρόμβου. Η βλάβη χαρακτηρίζεται από μεγάλο νεκρωτικό πυρήνα που περιέχει πολυάριθμους κρυστάλλους χοληστερόλης. Η υπερκείμενη κάψα είναι πλούσια σε φλεγμονώδη κύτταρα, μακροφάγα, και T λεμφοκύτταρα, με λίγα λεία μυϊκά κύτταρα^{5, 12}.

Οι Burke et Al¹⁷ όρισαν ως ευάλωτη την πλάκα στις στεφανιαίες αρτηρίες η οποία έχει πάχος ινώδους κάψας $\leq 65\mu\text{m}$. Τα ινοαθηρώματα με λεπτή κάψα παρατηρούνται πολύ συχνά στα εγγύς τμήματα στεφανιαίων αρτηριών ασθενών με

OEM^{18, 19}. Τα αγγεία που παρουσιάζουν ινοαθηρώματα με λεπτή κάψα δεν έχουν συνήθως σοβαρή, στένωση αλλά παρουσιάζουν θετική αναδιαμόρφωση. Στα ινοαθηρώματα με λεπτή κάψα, το μήκος του νεκρωτικού πυρήνα είναι περίπου 2-17mm (μέσο μήκος: 8 mm), και η υποκείμενη στένωση επιφάνειας σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% είναι μικρότερη από 75% (στένωση διαμέτρου, 50%). Η επιφάνεια του νεκρωτικού πυρήνα σε τουλάχιστον 75% των περιπτώσεων είναι ≤ 3 mm²²⁰.

Ασταθείς πλάκες με θρόμβωση. Θρόμβωση της πλάκας παρατηρείται ως επακόλουθο ενός από τους εξής τρεις μηχανισμούς: ρήξη της πλάκας, διάβρωση της πλάκας, ή λιγότερο συχνά, θρόμβωση επί ασβεστοποιημένου οξιδίου (Πίνακας 1.1). Η εξέλκωση - ρήξη της πλάκας έχει σχέση με την παρουσία ευάλωτων πλακών. Η παρατήρηση ότι οι περισσότερες ρηχθείσες πλάκες καλύπτονται από θρόμβο, με ή χωρίς απόφραξη του αυλού, παρέχει την μαρτυρία ότι αυτές οι πλάκες συσχετίζονται αιτιολογικά με τα κλινικά συμβάματα.

Η ρήξη της πλάκας ορίζεται ως μια περιοχή διάσπασης της ινώδους κάψας στην οποία ο υπερκείμενος θρόμβος είναι σε συνέχεια με τον υποκείμενο νεκρωτικό πυρήνα²¹. Οι ρηχθείσες πλάκες, τυπικά έχουν ένα μεγάλο νεκρωτικό πυρήνα και μια ινώδη κάψα με διήθηση από μακρόφαγα και λεμφοκύτταρα και διαταραχή της συνέχειας της. Η περιεκτικότητα σε λεία μυϊκά κύτταρα εντός της ινώδους κάψας στο σημείο της ρήξης είναι συνήθως αρκετά χαμηλή.

Η διάβρωση της πλάκας ορίζεται όταν η διαδοχική κατάτμηση ενός αρτηριακού τμήματος αποτυγχάνει να αποκαλύψει κάποιο σημείο με ρήξη της ινώδους κάψας²¹. Τυπικά, στο σημείο της διάβρωσης δεν υπάρχει ενδοθήλιο. Ο εκτεθειμένος έσω χιτώνας αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα και πρωτεογλυκάνες και, παραδόξως, η διαβρωμένη περιοχή περιέχει ελάχιστα φλεγμονώδη στοιχεία²². Σε αντίθεση με τη ρήξη, διάβρωση μπορεί να εμφανιστεί και σε πλάκες που παρουσιάζουν μόνο παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα. Πρόσφατες μελέτες πρότειναν ότι η διάβρωση της πλάκας συνδέεται με την παρουσία μαστοκυττάρων στην κάψα και εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της δράσης των πρωτεασών των μαστοκυττάρων, ενώ φαίνεται ότι η μυελοϋπεροξειδάση παίζει και αυτή σημαντικό ρόλο σε αυτό τον μηχανισμό θρόμβωσης^{23, 24}.

Μία άλλη σπάνια αιτία θρόμβωσης της πλάκας είναι τα αποτιτανωμένα οξίδια. Αυτός ο όρος αναφέρεται σε μία βλάβη με διάρρηξη ινώδους κάψας και

παρουσία θρόμβου που συνδέονται με διαβρωτικά, πυκνά, ασβεστωμένα οζίδια^{5, 25}. Είναι ασαφές εάν η ινώδης κάψα διασπάται λόγω των φυσικών δυνάμεων που ασκούνται από τα ίδια τα οζίδια, εξαιτίας των πρωτεασών που προέρχονται από το περιβάλλον κυτταρικό διήθημα, ή και των δύο. Θρόμβωση σε έδαφος ασβεστωμένων οζιδίων παρατηρείται συχνά και σε απουσία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου²⁵, ενώ προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία τέτοιων βλαβών σχετίζεται με καλή πρόγνωση²⁶.

Οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για το σχηματισμό θρόμβου στις αθηρωματικές πλάκες, είτε ρηχθείσες, είτε στενωτικές, είτε διαβρωθείσες, δεν έχουν διευκρινιστεί σαφώς. Όπως υποδεικνύεται από την τριάδα του Virchow, το συμβάν της αρτηριακής θρόμβωσης εξαρτάται από το υπόστρωμα του αρτηριακού τοιχώματος, τα τοπικά ρεολογικά χαρακτηριστικά της αιματικής ροής, και τους συστηματικούς παράγοντες στο κυκλοφορόν αίμα.

Συνεπώς, η τρέχουσα κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αθηροθρόμβωσης είναι βασισμένη στις παθολογοανατομικές, πειραματικές, και κλινικές μελέτες των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ). Η έκθεση ενός θρομβογενούς υποστρώματος που αντιπροσωπεύεται από λιπίδια και μεγάλη περιεκτικότητα σε ιστικό παράγοντα, το οποίο εντοπίζεται κυρίως σε εγγύτητα με πλούσιες σε μακροφάγα περιοχές, είναι ένας βασικός παράγοντας που καθορίζει τη θρομβογένεια μιας βλάβης^{1, 27-29}. Ο βαθμός στένωσης που προκαλείται από τη ρηχθείσα πλάκα και ο υπερκείμενος τοιχωματικός θρόμβος επίσης καθορίζουν τη θρομβογένεια, επειδή επηρεάζουν το ρυθμό της ροής στο σημείο της βλάβης. Οι αλλαγές στη γεωμετρία του αγγείου που αυξάνουν τις δυνάμεις διάτμησης που είναι ανάλογες της ταχύτητας ροής και αντιστρόφως ανάλογες με την τρίτη δύναμη της διαμέτρου του αυλού, μπορούν να οδηγήσουν σε μια αύξηση στην εναπόθεση αιμοπεταλίων στην κορυφή της στένωσης.

Αυτή η διαδικασία προκαλεί έναν φαύλο κύκλο, δηλαδή ο σχηματισμός τοιχωματικού θρόμβου μπορεί να συμβάλει στην αγγειοσυστολή μέσω των παραγόντων που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια (σεροτονίνη και θρομβοξάνη A₂), αυξάνοντας στη συνέχεια την εξαρτώμενη από τις δυνάμεις διάτμησης εναπόθεση αιμοπεταλίων³⁰.

1.2.3. Επουλωθείσες βλάβες.

Οι επουλωθείσες βλάβες παρουσιάζουν συχνά πλήρη απόφραξη αυλού και περιέχουν ευδιάκριτα στρώματα πυκνού κολλαγόνου. Ο νεκρωτικός πυρήνας είναι συνήθως απών, αλλά μερικές βλάβες με επουλωθείσες ρήξεις εμφανίζουν πολλαπλά στρώματα λιπιδικού και νεκρωτικού πυρήνα, που υποκρύπτουν πολλαπλά επεισόδια θρόμβωσης. Μορφολογικές μελέτες σε στεφανιαίες αρτηρίες υποδεικνύουν ότι η εξέλιξη της βλάβης πέραν του 50% της επιφάνειας του αυλού είναι συνήθως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων ρήξεων, οι περισσότερες από τις οποίες είναι κλινικά σιωπηλές³¹.

1.3. Μοριακοί παράγοντες που επιδρούν στη φυσική ιστορία της αθηρωμάτωσης

1.3.1. Σχηματισμός της πλάκας

Το ενδοθηλιακό τραύμα έχει προταθεί ως ένα πρώιμο παθοφυσιολογικό συμβάν στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης⁷. Οι ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα³². Η απώλεια της βιολογικής δραστηριότητας του ενδοθηλίου μειώνει το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και συσχετίζεται με την αυξημένη έκφραση προθρομβωτικών παραγόντων, προφλεγμονωδών μορίων προσκόλλησης, κυτοκινών και χημειοτακτικών παραγόντων. Οι κυτοκίνες μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO τόσο άμεσα, αντιδρώντας με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όσο και έμμεσα, μέσω της οξειδωτικής τροποποίησης του iNOS (συνθετάση NO) ή της γουανυλικής κυκλάσης³³. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα του NO προκαλεί ανιούσα ρύθμιση της έκφρασης του αγγειακού μορίου προσκόλλησης 1 (VCAM-1). Το VCAM-1 δεσμεύει τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα στο ενδοθήλιο, το οποίο είναι το πρώτο βήμα για την εισβολή στο αγγειακό τοίχωμα, μέσω της επαγωγής της έκφρασης του πυρηνικού παράγοντα κB³⁴. Μια άλλη δράση του NO είναι η αναστολή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων³⁵. Η μείωση του NO επάγει την έκφραση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων 1 (MCP-1) που προσελκύει τα μονοκύτταρα³⁶. Το NO βρίσκεται σε μία ευαίσθητη ισορροπία με την ενδοθηλίνη 1 (ET-1), που ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο³⁷. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ET-1 είναι αυξημένες σε ασθενείς με προχωρημένη αθηρωμάτωση και συσχετίζονται με τη

βαρύτητα της νόσου³⁸. Επιπρόσθετα της αγγειοσυσπαστικής της ιδιότητας, η ET-1 επίσης προάγει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων³⁹ και το σχηματισμό θρόμβου⁴⁰. Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο εκφράζει P-σελεκτίνη (διέγερση από αγωνιστές όπως η θρομβίνη) και E-σελεκτίνη (διεγείρεται από την ιντερλευκίνη 1(IL-1) ή τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF- α))⁴¹. Η έκφραση τόσο του μορίου διακυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1) από τα μακροφάγα και το ενδοθήλιο, όσο και του VCAM-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα επάγεται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1, ο TNF- α και η ιντερφερόνη γ (IFN- γ)⁴². Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης παράγουν MCP-1, παράγοντα διέγερσης αποικιών μονοκυττάρων (M-CSF) και IL-6 τα οποία ενισχύουν περαιτέρω το φλεγμονώδη χείμαρρο⁴². Η παραγωγή IL-6 από τα λεία μυϊκά κύτταρα αντιπροσωπεύει το κύριο ερέθισμα για την παραγωγή C-φλεγμονώδους πρωτεΐνης (CRP)⁴³. Πρόσφατες έρευνες προτείνουν ότι η CRP μπορεί να συνεισφέρει στη προφλεγμονώδη κατάσταση της πλάκας τόσο μέσω της μεσολάβησης για την επιστράτευση μονοκυττάρων, όσο και μέσω της διέγερσης τους προς παραγωγή IL-1, IL-6 και TNF- α ⁴⁴. Το τραυματισμένο ενδοθήλιο επιτρέπει τη διόδο των λιπιδίων στο υπενδοθηλιακό διάστημα. Οι λιπώδεις γραμμώσεις αντιπροσωπεύουν το πρώτο βήμα της αθηρωματικής διαδικασίας.

1.3.2. Εξελισσόμενο ινοαθήρωμα

Η εξέλιξη των αθηρωμάτων μεσολαβείται από ενδογενείς και προσαρμοσμένες ανοσολογικές αντιδράσεις^{6, 7, 45}. Οι πιο σημαντικοί υποδοχείς για την ενδογενή ανοσία στην αθηροθρόμβωση είναι οι υποδοχείς φαγοκύτωσης και οι Toll-like υποδοχείς⁴⁶. Η ειδική ανοσολογική απάντηση είναι πολύ πιο ειδική από την ενδογενή ανοσία, αλλά μπορεί να χρειαστεί μέρες ή ακόμα και εβδομάδες μέχρι να κινητοποιηθεί πλήρως. Πρόκειται για μια οργανωμένη ανοσολογική απάντηση που οδηγεί στην παραγωγή υποδοχέων T- και B- κυττάρων και ανοσοσφαιρινών, που μπορούν να αναγνωρίζουν αλλοαντιγόνα⁴⁷.

Σταθερή πλάκα. Τα μακροφάγα φαγοκυτώνουν λιπίδια που έχουν εναποτεθεί στον έσω χιτώνα μέσω ορισμένων υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα φαγοκύτωσης A και του CD36. Η απορρύθμιση της πρόσληψης τροποποιημένης LDL δια μέσω υποδοχέων φαγοκύτωσης οδηγεί στη συνάθροιση χοληστερόλης και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Τα αφρώδη κύτταρα, που σχηματίζουν τις λιπώδεις

γραμμώσεις, εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που ενισχύουν την τοπική φλεγμονώδη απάντηση στη βλάβη, μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), και ιστικό παράγοντα στην τοπική θεμέλια ουσία, καθώς και παράγοντες αύξησης που ενισχύουν την κλωνική έκπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων που είναι υπεύθυνη για την εξάπλωση της βλάβης. Ο M-CSF λειτουργεί ως ο κύριος επαγωγέας της διαδικασίας μαζί με τον GM-CSF και την IL-2 για τα λεμφοκύτταρα⁴⁸. Τα λεμφοκύτταρα εισέρχονται στον έσω χιτώνα μέσω δέσμευσης σε μόρια (VCAM-1, P-σελεκτίνη, ICAM-1, MCP-1 [CCL2], και IL-8 [CxCL8])⁴². Διηθήματα αποτελούμενα κυρίως από CD41 T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα δεσμευμένα σε μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης II που τα παρουσιάζουν, προκαλώντας έτσι την ανοσολογική απάντηση⁹. Τα μόρια MHC τάξης II εκφράζονται από ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα που γειτνιάζουν με τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα στην πλάκα. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες διαχειρίζονται ένα κεντρικό σημείο μεταγραφικού ελέγχου που μεσολαβείται κυρίως δια του πυρηνικού παράγοντα κB. Τα αφρώδη κύτταρα παράγουν κυτοκίνες που ενεργοποιούν τα γειτνιάζοντα λεία μυϊκά κύτταρα, με αποτέλεσμα την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας⁹.

Επανελημμένοι κύκλοι φλεγμονής οδηγούν σε συσσώρευση μακροφάγων, κάποια από τα οποία νεκρώνονται σε αυτή την τοποθεσία, δημιουργώντας έτσι τον νεκρωτικό πυρήνα, και επάγουν την υπερπλασία λείων μυϊκών κυττάρων και μετανάστευση εντός της βλάβης προς σχηματισμό της παχιάς ινώδους κάψας των προχωρημένων, επιπεπλεγμένων, σταθερών αθηρωματικών βλαβών. Αυτές οι βλάβες είναι ασυμπτωματικές και συχνά δεν εντοπίζονται.

Ευάλωτη πλάκα: Στροφή προς Th1. Τα T κύτταρα της πλάκας αλληλεπιδρούν με αντιγόνα, όπως η οξειδωμένη LDL (OxLDL). Ο αριθμός των ενεργοποιημένων T κυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα της IL-2 (CD25) επηρεάζεται από τη χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες και συσχετίζεται με τη συσσώρευση σημασμένης με ^{99m}Tc IL-2 σε ευάλωτες πλάκες από καρωτίδες⁴⁹.

Επιπρόσθετα, μια ανοσολογική απάντηση T κυττάρων μπορεί να ενεργοποιηθεί από πρωτεΐνες θερμικού σοκ ενδογενούς ή μικροβιακής προέλευσης⁵⁰. Δεν είναι ακόμη γνωστό γιατί η αρχική φλεγμονώδης απόκριση μετατρέπεται σε μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Ωστόσο, όταν το μικροπεριβάλλον της πλάκας ενεργοποιήσει την εκλεκτική επιστράτευση και ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων,

αυτά με τη σειρά τους προκαλούν την εκκίνηση ενός καταρράκτη αντιδράσεων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Αυτή η φλεγμονώδης ενεργοποίηση έχει φανεί σε *in vivo* μελέτες ότι είναι πιο έκδηλη σε μη ένοχες βλάβες ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σχέση με σταθερές πλάκες, καθώς και ότι συσχετίζεται με τα συστηματικά επίπεδα CRP, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή της συστηματικής συστηματικής φλεγμονώδους ενεργοποίησης στο μηχανισμό αποσταθεροποίησης των αθηρωματικών πλακών^{51, 52}.

Ο συνδυασμός της IFN- γ και του TNF- α προκαλεί ανιούσα ρύθμιση της έκφρασης της φρακταλκίνης (CX3CL1)⁵³. Το ενεργοποιημένο από IL-1 και TNF- α ενδοθήλιο εκφράζει επίσης τη φρακταλκίνη, μεσολαβώντας με άμεσο τρόπο την αιχμαλωσία και προσκόλληση των λευκοκυττάρων που εκφράζουν CX3CR1 και προκαλώντας περαιτέρω ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων⁵⁴. Αυτός ο συνδυασμός κυτοκινών ενεργοποιεί τη στροφή προς Th1, τα οποία έχουν έντονη προφλεγμονώδη δράση και επάγουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων, την παραγωγή υπεροξειδίου και τη δραστηριοποίηση των πρωτεασών. Συγκεκριμένα, τα Th1 κύτταρα απελευθερώνουν IFN- γ , η οποία παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αθηρωμάτωση επειδή ενεργοποιεί τα μακροφάγα, επάγει προπηκτικές πρωτεΐνες και την έκκριση MMPs, αναστέλλει την υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και προκαλεί κατιούσα ρύθμιση της έκφρασης α -ακτίνης και κολλαγόνου⁴².

1.4. Παθοφυσιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη ρήξη της πλάκας

Μια επιρρεπής σε ρήξη πλάκα χαρακτηρίζεται από μεγάλο λιπιδικό νεκρωτικό πυρήνα και διαχωρίζεται από το παρακείμενο αγγειακό αυλό από μια λεπτή ινώδη κάψα περιέχουσα μακροφάγα, T λεμφοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Η ύπαρξη φλεγμονώδους δραστηριότητας εντός της κάψας συσχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων^{8, 20, 55-57}. Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί παράγοντες που καθορίζουν τη ρήξη της πλάκας είναι η έκφραση παραγόντων που αποδυναμώνουν την κάψα, οι δυνάμεις που επιδρούν πάνω της και νεοσχηματισμένα μικροαγγεία (*vasa vasorum*).

1.4.1. Έκφραση παραγόντων που αποδυναμώνουν την ινώδη κάψα

Η ινώδης κάψα καλύπτει την πλάκα από την μεριά του αυλού, σχηματίζοντας ένα αντιθρομβωτικό φραγμό μεταξύ του υψηλής θρομβογένειας λιπιδικού-νεκρωτικού πυρήνα και των κυκλοφορούντων προθρομβωτικών παραγόντων. Η αντοχή της έναντι των περιφερικών δυνάμεων και της διατμητικής τάσης εξαρτάται από την παρουσία λειτουργικών λείων μυϊκών κυττάρων και της αντίστοιχης εξωκυττάριας ουσίας που εμπεριέχει η ινώδης κάψα. Ο ρόλος του λιπιδικού-νεκρωτικού πυρήνα ως παράγοντα αποσταθεροποίησης δεν έχει επακριβώς διευκρινιστεί. Μια μελέτη έδειξε μεγαλύτερο λιπιδικό πυρήνα σε συμπτωματικούς ασθενείς απ' ότι σε ασυμπτωματικούς⁵⁸. Αντιθέτως, μια άλλη έδειξε ότι σε καρωτίδες, ο πιο σημαντικός παράγοντας για τη ρήξη της πλάκας είναι η απόσταση του νεκρωτικού-λιπιδικού πυρήνα από την κάψα⁵⁹. Η κυτταρική μετανάστευση εντός της βλάβης, η υπερπλασία στοιχείων της βλάβης και η παραγωγή και αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας είναι στοιχεία που συμβάλλουν στην μετάβαση από σταθερή πλάκα σε ευάλωτη. Περιορισμένος αριθμός T κυττάρων που γίνονται Th1 προκαλούν την έναρξη της παραγωγής κυτοκινών που μεσολαβούν σε αυτή την μετάβαση^{6, 60}. Εντός της πλάκας, αφρώδη κύτταρα και μακροφάγα παράγουν ένζυμα αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας, κυτοκίνες, και παράγοντες αύξησης που ελαττώνουν τη σταθερότητα της εξωκυττάριας ουσίας. Συγκεκριμένα η IFN- γ καταστέλλει τη σύνθεση του κολλαγόνου⁴², ενώ η διήθηση από μονοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση πρωτεασών, που επίσης προκαλούν ρήξη⁶¹. Τα παραγόμενα εντός της πλάκας αντιδραστικά είδη οξυγόνου έχουν σημαντικές επιπτώσεις για τη δομική της σταθερότητα³³. Η απορυθμισμένη παραγωγή οξειδωτικών ριζών προάγει την ενεργοποίηση ενζύμων αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας στην ινώδη κάψα. Επιπρόσθετα, η επηρεασμένη λειτουργία του NO, σε συνδυασμό με το οξειδωτικό stress, μπορεί να ενεργοποιήσει τις MMP-2 και MMP-9 οι οποίες προκαλούν τη λέπτυνση της κάψας⁶². Ένας άλλος μηχανισμός υπεύθυνος για τη λέπτυνση της ινώδους κάψας είναι η απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων. Υπάρχουν ενδείξεις για εκτεταμένη απόπτωση λείων μυϊκών κυττάρων σε προχωρημένη αθηρωμάτωση⁶³.

1.4.2. Μηχανικές δυνάμεις που ενεργούν στην ινώδη κάψα

Λεπτομερή στοιχεία, που προκύπτουν κυρίως από μαθηματικά μοντέλα, δείχνουν ότι η περιφερειακή δύναμη, η διατμητική τάση, και ο αγγειόσπασμος μπορεί

να προκαλέσουν την αιφνίδια ρήξη μιας πλάκας που έχει ήδη τροποποιηθεί από τους ανωτέρω παράγοντες.

Η διατμητική δύναμη είναι ανάλογη του ρυθμού ροής και αντιστρόφως ανάλογη της τρίτης δύναμης της διαμέτρου του αυλού και συμβάλλει στην οριστικοποίηση της ρήξης και στην ανάπτυξη θρόμβου⁶⁴. Αυτή η δύναμη ασκείται με εφαπτόμενη κατεύθυνση στο περιβάλλον των συστατικών της πλάκας τα οποία έχουν διαφορετικούς βαθμούς ενδοτικότητας, ευνοώντας με αυτό τον τρόπο τη διολίσθηση της ινώδους κάψας επί του λιπιδικού-νεκρωτικού πυρήνα⁶⁵.

Ένα άλλο στοιχείο είναι ο αγγειόσπασμος, ο οποίος προκαλεί τη συμπίεση του περιεχομένου της πλάκας μέσω μιας αποδυναμωμένης κάψας⁶⁶. Σύμφωνα με το νόμο του Laplace, η περιφερειακή πίεση που προκαλείται από την πίεση του αίματος στην πλάκα είναι το γινόμενο της ενδοαυλικής πίεσης με την ακτίνα του αυλού. Ως εκ τούτου, θεωρητικά, μετρίως ή ελαφρώς στενωτικές πλάκες, εάν καλύπτονται από λεπτή κάψα, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ρήξη σε σχέση με τις πλάκες που έχουν μεγάλο βαθμού στένωση.

1.5. Πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αποσταθεροποίηση της πλάκας

1.5.1. Φλεγμονή έξω χιτώνα

Ο έξω χιτώνας συμμετέχει στη φλεγμονώδη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Αυτές οι πληροφορίες, που λαμβάνονται κυρίως στην αορτή, προτείνουν τον ενεργό ρόλο του τραύματος του έξω χιτώνα στη δημιουργία της ανοσολογικής απάντησης⁶⁷⁻⁶⁹. Οι Houtkamp και συνεργάτες κατέδειξαν την παρουσία θυλακοειδών συνόλων που αποτελούνται από Β και Τ κύτταρα, δικτυοδενδριτικά κύτταρα (CD211), και μακρόφαγα στον έξω χιτώνα της αορτής⁶⁷. Αυτές οι διηθήσεις μοιάζουν με το λεμφοειδή ιστό των βλεννογόνων (MALT) και ενδέχεται να διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στη χυμική ανοσολογική απάντηση της προχωρημένης αθηρωμάτωσης.

Στην κοιλιακή αορτή, η φλεγμονώδης αντίδραση ήταν πιο εκσεσημασμένη σε μέσους και έξω χιτώνες που βρίσκονται κάτω από ρηχθείσες πλάκες απ' ότι στους μέσους και έξω χιτώνες που υπόκεινται λιπωδών γραμμώσεων ή ινωδών πλακών⁷⁰.

Λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τις στεφανιαίες αρτηρίες. Διάφορες μελέτες έδειξαν μια σημαντική αύξηση στο ποσοστό φλεγμονής του έξω χιτώνα σε

ασθενείς με θανατηφόρο OEM^{68, 71}. Ωστόσο τα διηθήματα αυτά του έξω χιτώνα δε συσχετίστηκαν με τον τύπο της πλάκας. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν την ύπαρξη σημαντικά περισσότερων λεμφοκυττάρων και μικροαγγείων σε ένοχες βλάβες απ' ότι σε μη ένοχες βλάβες σε ασθενείς με θανατηφόρο OEM⁷².

Οι Maseri et Al³⁰ ερεύνησαν τη συμμετοχή των φλεγμονωδών διηθημάτων του έξω χιτώνα στο στεφανιαίο αγγειόσπασμο. Στο εξωτερικό στρώμα του έξω χιτώνα των ενόχων στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς με OEM, εκτός από λεμφοκύτταρα και μακρόφαγα, πολυάριθμα μαστοκύτταρα βρέθηκαν σε επαφή με αισθητικές νευρικές ίνες⁷³. Η νευρογενής διέγερση των μαστοκυττάρων στον έξω χιτώνα των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να ευνοήσει την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ενώσεων (δηλ., ισταμίνη και λευκοτριένια) που μπορούν να συμβάλουν στη σύνθετη νευροορμονική απάντηση που προκαλεί ανώμαλη στεφανιαία αγγειοσύσπαση.

1.5.2. Νεοαγγειογένεση

Στον αυχένα της πλάκας, παρατηρείται συχνά ένα πλέγμα νεοσχηματισμένων μικρών και μεγάλων αγγείων. Γενετική ανάλυση⁷⁴ αποκάλυψε ότι τα νεοσχηματισμένα αγγεία συνδέονται με αυξημένη έκφραση αγγειογενετικών γονιδίων (δηλ., αγγειοποιητίνη 2, αγγειογενής επαγωγέας 61, και νευροφιλίνη 1). Αυτά τα αγγεία είναι εξασθενημένα και επομένως θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνα για αιμορραγία εντός της πλάκας. Η ενδοτοιχωματική αιμορραγία προκαλεί μια ξαφνική αύξηση στον όγκο και την πίεση της πλάκας, με αποτέλεσμα την αποσταθεροποίηση της.

Επιπλέον, το φλεγμαίνον ενδοθήλιο εκφράζει υψηλά επίπεδα ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης⁷⁴. Επομένως, αυτά τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ο τοπικός παράγοντας που ρυθμίζει την προσέλευση λευκοκυττάρων σε μια αθηρωματική βλάβη⁷⁵. Μικροαγγεία σε πλάκες με μεγάλο λιπώδη πυρήνα εκφράζουν επίσης αυξημένα επίπεδα ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνης και CD40⁷⁶. Η έκφραση του CD40 είναι προεξέχουσα στις διαδικασίες που συνδέονται με την αγγειογένεση και τη φλεγμονή. Το CD40 και ο σύνδεσμος του (CD40L, αποκαλούμενος επίσης CD154), έχει φανεί σε πειραματικές και σε *in vivo* μελέτες ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο τόσο στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, όσο και στην αποσταθεροποίησή της. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ CD40 και CD40L

διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα για να εκφράσουν μόρια προσκόλλησης και να παράγουν διάφορες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χυμοκίνες⁷⁷. Επιπλέον, η δέσμευση του CD40 οδηγεί στην παραγωγή MMP⁷⁸, παράγοντα αύξησης των ινοβλαστών⁷⁹, και του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα αύξησης και προωθεί τη VEGF-εξαρτώμενη αγγειογένεση⁷⁸.

Οι νέοι διάυλοι αίματος που διαμορφώνονται στην πλάκα σχετίζονται με διηθήματα από μονοκύτταρα⁷⁶. Η νεοαγγείωση και η έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα μικροαγγεία στα σημεία των ευάλωτων πλακών μπορεί να βοηθήσει την εισροή φλεγμονωδών κυττάρων και ως εκ τούτου μπορεί να συμβάλει στην αποσταθεροποίηση της πλάκας⁷⁶. Επιπλέον, η διήθηση των μονοπύρηνων κυττάρων υποκινεί την απελευθέρωση των μεταλλοπρωτεασών, οι οποίες προκαλούν διάσπαση της κάψας⁷⁴.

1.5.3. Αιμορραγία εντός της πλάκας

Η αιμορραγία εντός της πλάκας διευκολύνει την πιο γρήγορη εξέλιξη και ρήξη της πλάκας. Η προέλευση της αιμορραγίας της πλάκας είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Έχει προταθεί ότι η αιμορραγία σε μια πλάκα συμβαίνει εξαιτίας ρωγμών που προέρχονται από την επιφάνεια του αυλού⁸⁰. Η διαταραχή της συνέχειας της ινώδους κάψας εμφανίζεται στο λεπτότερο σημείο της, συνήθως στην περιοχή του αυχένα, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την είσοδο αίματος μέσα στο νεκρωτικό πυρήνα. Εναλλακτικά, η ενδοτοιχωματική αιμορραγία έχει θεωρηθεί ότι ακολουθεί τη ρήξη των vasa vasorum⁸¹, ένα κοινό χαρακτηριστικό προηγμένων βλαβών που παρουσιάζουν ρήξη πλάκας και θρόμβωση αυλού.

Στη νεοαγγειογένεση, τα επιφανειακά και βαθύτερα νεοσχηματισμένα αγγεία έχουν σχετικά λεπτότερα τοιχώματα. Αυτά τα μικρά και εύθραυστα αγγεία μπορούν να αποτελέσουν την αρχή των μορφολογικών αλλαγών που οδηγούν σε εσωτερική αιμορραγία. Η πυκνότητα μικροαγγείων έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη σε βλάβες με μεγάλη διήθηση μακρόφαγων στην ινώδη κάψα και στον αυχένα της πλάκας⁸². Η ενδοτοιχωματική αιμορραγία είναι συνηθισμένη σε προχωρημένες στεφανιαίες αθηρωματικές βλάβες. Η τοποθέτηση stent που εκλύουν παράγοντες αναστολής της νεοαγγείωσης οδηγεί σε μείωση της υπερπλασίας του έσω χιτώνα, των νεοαγγείων, αλλά και των στοιχείων φλεγμονής^{83, 84}. Η ενδοτοιχωματική αιμορραγία συμβάλλει στην αύξηση του λιπιδικού-νεκρωτικού πυρήνα, καθώς η εξαγγείωση των μεμβρανών

των ερυθρών αιμοσφαιρίων συνεισφέρει χοληστερόλη στη βλάβη. Συγκεκριμένα, οι Kolodgie και συνεργάτες⁸⁵ ανίχνευσαν γλυκοφορίνη A, μια πρωτεΐνη ερυθροκυττάρων, σε πρώιμες βλάβες, όπως η παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα ή τα ινοαθηρώματα. Τα ινοαθηρώματα με νεκρωτικό πυρήνα προχωρημένου σταδίου ή λεπτές κάψες παρουσίασαν εκσεσημασμένη αύξηση στην έκφραση γλυκοφορίνης A, ευρισκόμενη σε στενή σχέση με κρυστάλλους χοληστερόλης και συσχετιζόμενη με μεγαλύτερα διηθήματα μακρόφαγων.

1.6. Συμπέρασμα

Η αθηρωμάτωση είναι μια διάχυτη, συστηματική και χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που ξεκινάει από πολύ νωρίς στην ηλικία του ανθρώπου. Η μετάβαση από τις πρώιμες βλάβες, σε σταθερές και από τις σταθερές σε ευάλωτες είναι εξελικτική και χαρακτηρίζεται από τη συμμετοχή μηχανισμών κυτταρικής μετανάστευσης και υπερπλασίας, φλεγμονής, και νεοαγγειογένεσης, ενώ καθορίζεται και από μηχανικά φαινόμενα. Παρότι τα κύρια χαρακτηριστικά της «ευάλωτης» πλάκας έχουν καθοριστεί, η *in vivo* ταυτοποίηση τους και η αντιμετώπιση τους προτού εκδηλώσουν κάποιο απειλητικό για τη ζωή ΟΣΣ, αποτελούν ακόμα πρόκληση.

1.7. Βιβλιογραφία

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326:310-318
2. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:56-62
3. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* 1988;78:1157-1166
4. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34:719-728
5. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262-1275
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695
7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126
8. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994;89:36-44
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-874
10. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1512-1531
11. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:840-856
12. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M,

Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part ii. *Circulation*. 2003;108:1772-1778

13. Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW, Sangiorgi G, Holmes DR, Jr. Artery size, neointima, and remodeling: Time for some standards. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:2087-2094

14. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*. 1995;77:445-465

15. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*. 1989;2:941-944

16. Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation*. 2001;104:1682-1687

17. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-1282

18. Toutouzas K, Karanasos A, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. Optical coherence tomography assessment of the spatial distribution of culprit ruptured plaques and thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndrome. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8:477-485

19. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: A pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:940-949

20. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13-18

21. Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JS. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 1996;23:755-765; discussion 765-756

22. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354-1363

23. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated

with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: A clinicopathological study. *Circulation*. 2010;122:2505-2513

24. Mayranpaa MI, Heikkila HM, Lindstedt KA, Walls AF, Kovanen PT. Desquamation of human coronary artery endothelium by human mast cell proteases: Implications for plaque erosion. *Coron Artery Dis*. 2006;17:611-621

25. Karanasos A, Ligthart J, Witberg K, Regar E. Calcified nodules: An underrated mechanism of coronary thrombosis? *JACC. Cardiovascular imaging*. 2012;5:1071-1072

26. Xu Y, Mintz GS, Tam A, McPherson JA, Iniguez A, Fajadet J, Fahy M, Weisz G, De Bruyne B, Serruys PW, Stone GW, Maehara A. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: A 3-vessel intravascular ultrasound analysis from providing regional observations to study predictors of events in the coronary tree (prospect). *Circulation*. 2012;126:537-545

27. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-250

28. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988;77:1213-1220

29. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95:594-599

30. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distante A, Pesola A. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med*. 1978;299:1271-1277

31. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934-940

32. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149-1160

33. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84:1381-1478

34. Khan BV, Harrison DG, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:9114-9119

35. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:4651-4655

36. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res.* 1995;76:980-986
37. Teplyakov AI. Endothelin-1 involved in systemic cytokine network inflammatory response at atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44 Suppl 1:S274-275
38. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991;325:997-1001
39. McCarron RM, Wang L, Stanimirovic DB, Spatz M. Endothelin induction of adhesion molecule expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett.* 1993;156:31-34
40. Halim A, Kanayama N, el Maradny E, Maehara K, Terao T. Coagulation in vivo microcirculation and in vitro caused by endothelin-1. *Thromb Res.* 1993;72:203-209
41. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: A multifaceted disorder (the wiggers award lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H985-1002
42. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:508-519
43. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91:281-291
44. Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is c-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation.* 2006;113:2135-2150; discussion 2150
45. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med.* 2002;8:1218-1226
46. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol.* 2004;5:975-979
47. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: Implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:18-28
48. Clinton SK, Underwood R, Hayes L, Sherman ML, Kufe DW, Libby P. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol.* 1992;140:301-316
49. Annovazzi A, Bonanno E, Arca M, D'Alessandria C, Marcoccia A, Spagnoli LG, Violi F, Scopinaro F, De Toma G, Signore A. ^{99m}Tc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:117-126
50. Benagiano M, D'Elis MM, Amedei A, Azzurri A, van der Zee R, Ciervo A, Rombola G, Romagnani S, Cassone A, Del Prete G. Human 60-kda heat shock protein is a

target autoantigen of t cells derived from atherosclerotic plaques. *J Immunol.* 2005;174:6509-6517

51. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Tsioufis C, Stefanadi E, Boudoulas H. Relation between local temperature and c-reactive protein levels in patients with coronary artery disease: Effects of atorvastatin treatment. *Atherosclerosis.* 2007;192:396-400

52. Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, Tsiamis E, Vaina S, Vavuranakis M, Markou V, Bosinakou E, Stefanadis C. Elevated plaque temperature in non-culprit de novo atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:301-306

53. Ludwig A, Berkhout T, Moores K, Groot P, Chapman G. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to ifn-gamma and tnf-alpha and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol.* 2002;168:604-612

54. Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T, Patel DD. Fractalkine and cx3cr1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med.* 1998;188:1413-1419

55. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, Schwartz RS, Spagnoli LG. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: A histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1585-1593

56. Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, Crea F. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1579-1588

57. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, Piegras DG, Pistolesse R, Ippoliti A, Holmes DR, Jr. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *Jama.* 2004;292:1845-1852

58. Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, Klingman N. The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J Surg Res.* 1995;58:330-336

59. Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, Glagov S. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 1997;26:585-594

60. Benagiano M, Azzurri A, Ciervo A, Amedei A, Tamburini C, Ferrari M, Telford JL, Baldari CT, Romagnani S, Cassone A, D'Elis MM, Del Prete G. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:6658-6663

61. Garcia-Touchard A, Henry TD, Sangiorgi G, Spagnoli LG, Mauriello A, Conover C, Schwartz RS. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1119-1127
62. Uemura S, Matsushita H, Li W, Glassford AJ, Asagami T, Lee KH, Harrison DG, Tsao PS. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: Role of oxidative stress. *Circ Res.* 2001;88:1291-1298
63. Clarke M, Bennett M. Defining the role of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerosis. *Cell Cycle.* 2006;5:2329-2331
64. Turitto VT, Hall CL. Mechanical factors affecting hemostasis and thrombosis. *Thromb Res.* 1998;92:S25-31
65. Assoian RK, Sporn MB. Type beta transforming growth factor in human platelets: Release during platelet degranulation and action on vascular smooth muscle cells. *J Cell Biol.* 1986;102:1217-1223
66. Lin CS, Penha PD, Zak FG, Lin JC. Morphodynamic interpretation of acute coronary thrombosis, with special reference to volcano-like eruption of atheromatous plaque caused by coronary artery spasm. *Angiology.* 1988;39:535-547
67. Houtkamp MA, de Boer OJ, van der Loos CM, van der Wal AC, Becker AE. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: Structural organization suggests generation of local humoral immune responses. *J Pathol.* 2001;193:263-269
68. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: Results at autopsy. *Circulation.* 1985;71:709-716
69. Wilcox JN, Scott NA. Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S21-35
70. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: Implications for plaque vulnerability. *Circulation.* 2002;105:2504-2511
71. Stratford N, Britten K, Gallagher P. Inflammatory infiltrates in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1986;59:271-276
72. Higuchi ML, Gutierrez PS, Bezerra HG, Palomino SA, Aiello VD, Silvestre JM, Libby P, Ramires JA. Comparison between adventitial and intimal inflammation of ruptured and nonruptured atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:20-24
73. Laine P, Naukkarinen A, Heikkila L, Penttila A, Kovanen PT. Adventitial mast cells connect with sensory nerve fibers in atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* 2000;101:1665-1669

74. Mofidi R, Crotty TB, McCarthy P, Sheehan SJ, Mehigan D, Keaveny TV. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg*. 2001;88:945-950
75. Hollenbaugh D, Ochs HD, Noelle RJ, Ledbetter JA, Aruffo A. The role of cd40 and its ligand in the regulation of the immune response. *Immunol Rev*. 1994;138:23-37
76. de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, Becker AE. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: A prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res*. 1999;41:443-449
77. Mach F, Schonbeck U, Fabunmi RP, Murphy C, Atkinson E, Bonnefoy JY, Graber P, Libby P. T lymphocytes induce endothelial cell matrix metalloproteinase expression by a cd40l-dependent mechanism: Implications for tubule formation. *Am J Pathol*. 1999;154:229-238
78. Reinders ME, Sho M, Robertson SW, Geehan CS, Briscoe DM. Proangiogenic function of cd40 ligand-cd40 interactions. *J Immunol*. 2003;171:1534-1541
79. Melter M, Reinders ME, Sho M, Pal S, Geehan C, Denton MD, Mukhopadhyay D, Briscoe DM. Ligation of cd40 induces the expression of vascular endothelial growth factor by endothelial cells and monocytes and promotes angiogenesis in vivo. *Blood*. 2000;96:3801-3808
80. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53:363-373
81. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2054-2061
82. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113:2245-2252
83. Stefanadis C, Toutouzas K, Stefanadi E, Lazaris A, Patsouris E, Kipshidze N. Inhibition of plaque neovascularization and intimal hyperplasia by specific targeting vascular endothelial growth factor with bevacizumab-eluting stent: An experimental study. *Atherosclerosis*. 2007;195:269-276
84. Synetos A, Toutouzas K, Drakopoulou M, Karanasos A, Tsiamis E, Agrogiannis G, Tousoulis D, Patsouris E, Stefanadis C. Biodegradable bevacizumab eluting stent effectively inhibits revascularization and intimal hyperplasia: An experimental study. *ESC 2010*.
85. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349:2316-2325

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και θρομβόλυση.



Εικόνα. Απόφραξη περισπωμένης αρτηρίας σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αποκατάσταση της ροής μετά από αναρρόφηση θρόμβου.

2.1. Προγνωστικοί παράγοντες επιτυχημένης θρομβόλυσης σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μείζονα αιτία θνητότητας. Το 2002 το 16,8% των θανάτων στην Ελλάδα, το 11,8% στις αναπτυσσόμενες χώρες και το 17,3% στις αναπτυγμένες χώρες αποδόθηκε στη στεφανιαία νόσο¹, ενώ υπολογίζεται ότι μέχρι το 2020 οι θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια θα αποτελούν την 1^η αιτία θανάτου παγκοσμίως, ξεπερνώντας τις λοιμώδεις νόσους^{2,3}.

Η σχεδόν αποκλειστική αιτία της στεφανιαίας νόσου είναι η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων. Είναι μια εξελικτική διαδικασία που ξεκινάει από τα πρώτα χρόνια της ζωής του ανθρώπου. Μέσω ενός καταρράκτη διαδικασιών που χαρακτηρίζονται από διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας, φλεγμονωδών διεργασιών, προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων κυττάρων, υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και πάχυνση του μέσου χιτώνα των αρτηριών σχηματίζονται το αθήρωμα και το ινοαθήρωμα που αποτελούν τις βασικές βλάβες της αθηροσκλήρωσης⁴⁻⁶.

Η αθηρωμάτωση πολύ σπάνια αποτελεί καθαυτή αιτία θανάτου. Ωστόσο η διαταραχή της ισορροπίας της αθηρωματικής πλάκας οδηγεί σε θρόμβωση που αποτελεί και την παθοφυσιολογική αιτία των απειλητικών για τη ζωή οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST [STEMI], οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST [nSTEMI], ασταθής στηθάγχη)⁷. Ανάμεσα στα στεφανιαία σύνδρομα, ιδιαίτερη θέση κατέχει το STEMI καθώς επιφέρει το θάνατο στο 1/3 των περιπτώσεων, παρά τη μεγάλη μείωση της θνησιμότητας τα τελευταία χρόνια ενώ οι μισοί θάνατοι συμβαίνουν μέσα σε 1 ώρα αποδιδόμενοι σε αρρυθμίες, κυρίως κοιλιακή μαρμαρυγή.

Σημαντική πρόοδο στην αντιμετώπιση του STEMI αποτέλεσε η χρήση της θρομβόλυσης στην κλινική πράξη, καθώς συνετέλεσε σε μεγάλη μείωση της θνησιμότητας⁸ μέσω της άμεσης αποκατάστασης της αιματικής ροής στο 50-60% των ασθενών⁹⁻¹⁵. Σε ασθενείς που δε λαμβάνουν ινωδολυτική θεραπεία αυτόματη θρομβόλυση μπορεί να επιτευχθεί σε ποσοστό 30-40%. Όταν ο θρόμβος σχηματιστεί, μπορεί να διαλυθεί μόνο από την πλασμίνη, με κατευθυνόμενο σπάσιμο των βραχιόνων του ισχυρού σκελετού του πολυμερισμένου ινώδους. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ινωδόλυση. Ο θρόμβος αποτελείται από αιμοπετάλια που συνήθως

βρίσκονται στην επιφάνειά του και από ινώδες με εγκλωβισμένα ερυθρά, που εκτείνονται εντός της αθηρωματικής πλάκας. Τα θρομβολυτικά φάρμακα μετατρέπουν το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, που διασπά το ινώδες. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου πραγματοποιήθηκε αρχικά με τη στρεπτοκινάση, που είναι μη ειδική για το θρόμβο και μετέπειτα με τον ιστικού τύπου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA), που είναι ειδικός για το θρόμβο. Πλέον παρασκευάζονται ευρέως ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και αποτελούν τα θρομβολυτικά φάρμακα. Τα κυριότερα είναι η αλτεπλάση, ρετεπλάση, τενεκτεπλάση και λανοτεπλάση. Η έγκαιρη όμως επαναιμάτωση του μυοκαρδίου αποτελεί τον πλέον αποτελεσματικό τρόπο αποκατάστασης της ισορροπίας μεταξύ της παρεχόμενης και της απαιτούμενης από το μυοκάρδιο οξυγόνωσης. Ο βαθμός προστασίας που παρέχεται με τον τρόπο αυτό φαίνεται ότι σχετίζεται με το χρόνο που μεσολαβεί από την έναρξη της απόφραξης του στεφανιαίου αγγείου μέχρι τη θρομβόλυση, καθώς στο μεσοδιάστημα αυτό επέρχεται μέσω της ισχαιμίας ο κυτταρικός θάνατος. Χρονικά, το μέγιστο της ωφέλειας για τον ασθενή έχει αποδειχθεί ότι παρέχεται όταν η θρομβόλυση επιτευχθεί μέσα σε 1-2 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ, πρακτικά, μετά την παρέλευση 6 ωρών το όφελος από τη θρομβόλυση είναι ελάχιστο και μετά το εξάωρο περιορίζεται ουσιαστικά σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες επιμένουν τα κλινικά (πόνος) ή ηλεκτροκαρδιογραφικά (ανασπάσεις του διαστήματος ST) ευρήματα και δεν είναι δυνατή η επαναιμάτωση μέσω πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.

Η εκτίμηση της βατότητας μιας αρτηρίας γίνεται με βάση την αγγειογραφική εικόνα και τα κριτήρια που θέσπισε το TIMI Study Group⁹. Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, χρησιμοποιείται ευρέως πλέον ο δείκτης ροής στις στεφανιαίες αρτηρίες κατά TIMI, με κλίμακα από 0-3, που εκτιμάται με την εκλεκτική έγχυση σκιαγραφικού στην υπεύθυνη αρτηρία.

TIMI 0 = πλήρης απόφραξη της υπεύθυνης στεφανιαίας αρτηρίας

TIMI 1 = μερική σκιαγράφιση του αγγείου μέσω της βλάβης, χωρίς όμως την περιφέρεια

TIMI 2 = καθυστερημένη σκιαγράφιση της αρτηρίας μέχρι και την περιφέρεια

TIMI 3 = φυσιολογική ροή εντός του αγγείου

Η ροή TIMI σχετίζεται άμεσα με τη θνησιμότητα, τόσο μακροπρόθεσμα όσο και βραχυπρόθεσμα¹⁶⁻¹⁸. Η ροή κατά TIMI 0 και 1 σχετίζονται με την υψηλότερη θνητότητα, η ροή κατά TIMI 2 με ενδιάμεση και η ροή κατά TIMI 3 με την μικρότερη θνητότητα ασθενών που υφίστανται θρομβόλυση μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ως βατή αρτηρία ορίζουμε αυτή με ροή TIMI 2-3. Η θνητότητα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με τη θρομβόλυση κυμαίνεται μεταξύ 6-7%. Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο θρομβολυτικό παράγοντα, τα ποσοστά αποκατάστασης βατότητας της αρτηρίας (TIMI 2-3) κυμαίνονται από 64-91% 90 λεπτά μετά την έγχυση^{13, 14, 19-21}. Ωστόσο, τα ποσοστά αυτά πέφτουν με τη πάροδο του χρόνου λόγω της επανέμφραξης που παρατηρείται ορισμένες φορές²². Παράλληλα, έχουν ταυτοποιηθεί κάποιοι αγγειογραφικοί παράγοντες που συσχετίζονται με αποτυχία αποκατάστασης ροής όπως εικόνα σφύζουσας ροής, βλάβη κοντά στην έκφυση της ένοχης αρτηρίας, μικρότερη διάμετρος αυλού, παρουσία βλάβης στο σύστημα της αριστερής στεφανιαίας, το κλάσμα εξώθησης στα 90° και η παρουσία θρόμβου²³.

Εκτός της αποκατάστασης της αιματικής ροής υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συσχετίζονται με τη θνησιμότητα στο STEMI. Οι κυριότεροι είναι κλινικοί παράγοντες ένας από τους οποίους είναι το TIMI Risk Score που συσχετίζει την έκβαση με ορισμένα απλά κλινικά κριτήρια, η ΗΚΓγραφική ύφεση του διαστήματος ST 3 ώρες μετά τη θρομβόλυση και το TIMI Myocardial Perfusion (TMP) που αποτελεί δείκτη αποκατάστασης της αιμάτωσης στην μικροκυκλοφορία.

Μεταξύ των διαφόρων υποομάδων ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβάλλονται σε θρομβόλυση παρατηρείται διαφορετική θνητότητα. Έτσι, σε μελέτες, ασθενείς μικρότεροι των 55 ετών παρουσιάζουν μείωση της θνητότητας κατά 26%, σε σύγκριση με εκείνους με ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών που παρουσιάζουν μείωση της θνητότητας κατά 4%. Άτομα που προσέρχονται με αρτηριακή πίεση μικρότερη των 100 mm Hg παρουσιάζουν μείωση της θνητότητας κατά 18%, έναντι 12% εκείνων με αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη των 175 mm Hg. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν μείωση θνητότητας της τάξης του 21%, σε σύγκριση με 15% των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι, προκύπτει ότι ασθενείς αυξημένου κινδύνου είναι εκείνοι που έχουν ένα ή και περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, πρόσθιο έμφραγμα, υπόταση και φλεβοκομβική ταχυκαρδία, εικόνα κάμψης με υγρούς ρόγγους σε έκταση μεγαλύτερη

του 1/3 των πνευμονικών πεδίων, γυναικείο φύλο και σακχαρώδη διαβήτη. Το TIMI Risk Score αποτελεί κλινικό προγνωστικό σκορ το οποίο λαμβάνει τιμές από 0 έως 14 και περιλαμβάνει την ηλικία του ασθενούς, ιστορικό ΣΔ ή στηθάγχης, τους σφυγμούς, την ΣΑΠ, την παρουσία αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, το βάρος, τον τύπο του εμφράγματος και το χρόνο που πέρασε από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι τη θρομβόλυση²⁴. Το TIMI Risk Score αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό δείκτη για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η αποκατάσταση του διαστήματος ST είναι ισχυρό σημείο ότι η θρομβόλυση ήταν αποτελεσματική και μάλιστα αποτελεί και ισχυρό προγνωστικό δείκτη για τη θνητότητα. Η ΗΚΓ ύφεση του διαστήματος ST συσχετίζεται με τη θνησιμότητα ώστε σε >70% ύφεση να παρατηρείται μόλις 2,5% θνησιμότητα²⁵.

Σε πολλές περιπτώσεις, παρά την επίτευξη ικανοποιητικής ροής στην υπεύθυνη στεφανιαία αρτηρία, το μυοκάρδιο δεν αιματώνεται επαρκώς λόγω εμβολών στην μικροκυκλοφορία. Έτσι, μπορεί σε ένα αγγείο να υπάρξει TIMI 3 ροή μετά από επιτυχημένη θρομβόλυση, αλλά τα μυοκαρδιακά κύτταρα να μη λαμβάνουν οξυγόνο και να επέρχεται νέκρωση. Για την αξιολόγηση του φαινομένου αναπτύχθηκε ένας νέος δείκτης εκτίμησης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου: ο δείκτης μυοκαρδιακής αιμάτωσης (TIMI myocardial perfusion·TMP). Αν και το TIMI flow grade εκτιμά τη βατότητα μιας αρτηρίας, το TIMI myocardial perfusion εκτιμά την άρδευση σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας²⁶. Μετά από εκλεκτική έγχυση σκιαγραφικού στην υπεύθυνη για το έμφραγμα στεφανιαία αρτηρία, καταγράφεται ακτινοσκοπικά η διάχυση του φαρμάκου στο αντίστοιχο μυοκαρδιακό τμήμα. Ανάλογα με τη διάχυση του φαρμάκου ο TMP κατατάσσεται ως εξής:

TMP 0 = δεν υπάρχει διάχυση στο μυοκάρδιο

TMP 1 = διαχέεται σε μικρό βαθμό αλλά παραμένει αμετάβλητο, καθήλωση του σκιαγραφικού μέχρι την επόμενη έγχυση

TMP 2 = καθήλωση του σκιαγραφικού που δεν παραμένει ως την επόμενη έγχυση

TMP 3 = φυσιολογική διάχυση του σκιαγραφικού.

Είναι προφανές ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών η θρομβολυτική αγωγή δεν επιτυγχάνει. Δεν πρέπει να παραγνωρίζεται ότι ο θρόμβος έχει άλλα, εξίσου σημαντικά συστατικά εκτός του ινώδους, όπως τα αιμοπετάλια και η

θρομβίνη. Τα θρομβολυτικά φάρμακα, εκτός των ευεργετικών δράσεων στο ινώδες, ενεργοποιούν άμεσα τα αιμοπετάλια, προάγουν την παραγωγή θρομβίνης και έτσι περιορίζεται η αποτελεσματικότητά τους. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια παράγουν τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), που αναστέλλει τη δράση του θρομβολυτικού φαρμάκου. Ακόμη όμως και όταν επιτυχώς λυθεί ο θρόμβος, τα υπολείμματά του είναι πολύ ενεργά και αποτελούν ισχυρά ερεθίσματα για νέα ανάπτυξη θρομβωτικού υλικού. Αν και οι κλασικές συνοδευτικές θεραπείες της ηπαρίνης και της ασπιρίνης έχουν βοηθήσει σημαντικά στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων της ινωδολυτικής αγωγής, στην πλειονότητα των ασθενών δεν επιτυγχάνεται TIMI 3 ροή.

Γίνεται συνεπώς αντιληπτό ότι ενώ έχουν ταυτοποιηθεί κλινικοί, ηλεκτροκαρδιογραφικοί και αγγειογραφικοί δείκτες που προβλέπουν την επιτυχή θρομβόλυση, δεν έχουν αποσαφηνιστεί τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της υπεύθυνης αθηρωματικής πλάκας που ευνοούν την θρομβόλυση. Το μεγάλο πρόβλημα μέχρι πριν λίγα χρόνια ήταν η έλλειψη τεχνολογίας με υψηλή διακριτική ικανότητα για την απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας. Πλέον με την ανάπτυξη νέων τεχνικών μπορεί να απεικονισθούν με μεγάλη ακρίβεια τα συστατικά της υπεύθυνης αθηρωματικής πλάκας. Συνεπώς, ένα από τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι κατά πόσο μπορούμε να αναγνωρίσουμε με τις σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας που συσχετίζονται με αποτυχημένη θρομβόλυση στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

2.2. Βιβλιογραφία

1. World, Health, Organization. Global burden of disease project.
2. World, Health, Report. Making a difference. *Geneva, World Health Organization.* 1999
3. Murray C, Lopez A. The global burden of disease. *Cambridge, MA, Harvard School of Public Health.* 1996
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143
5. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation.* 1994;89:2462-2478
6. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation.* 1994;90:775-778
7. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: Pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med.* 2001;134:224-238
8. Cannon CP, Bahit M, Haugland JM, Henry TD, Schweiger MJ, R. MG, K. SP. Underutilization of evidence-based medications in acute st elevation myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (timi) 9 registry *Crit Path Cardiol* 2002;1:44-52
9. The thrombolysis in myocardial infarction (timi) trial. Phase i findings. Timi study group. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936
10. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The gusto investigators. *N Engl J Med.* 1993;329:673-682
11. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The gusto angiographic investigators. *N Engl J Med.* 1993;329:1615-1622
12. Van de Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet.* 1989;1:1367-1369
13. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for

acute myocardial infarction: Retrospective analysis of four german multicenter studies. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1391-1395

14. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (timi) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the team-2 study. Second multicenter thrombolysis trial of eminas in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1-10

15. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. Timi perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the team-3 study. *Circulation.* 1993;87:1829-1839

16. Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty--the strategy of choice. *N Engl J Med.* 1996;335:1313-1316; discussion 1316-1317

17. Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Lee KL, Ohman EM, Rosenschein U, Ellis SG. Significance of a coronary artery with thrombolysis in myocardial infarction grade 2 flow "patency" (outcome in the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction trials). Thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction study group. *Am J Cardiol.* 1995;75:871-876

18. Dalen JE, Gore JM, Braunwald E, Borer J, Goldberg RJ, Passamani ER, Forman S, Knatterud G. Six- and twelve-month follow-up of the phase i thrombolysis in myocardial infarction (timi) trial. *Am J Cardiol.* 1988;62:179-185

19. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:1566-1569

20. Carney RJ, Murphy GA, Brandt TR, Daley PJ, Pickering E, White HJ, McDonough TJ, Vermilya SK, Teichman SL. Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction. Raami study investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:17-23

21. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, Vogt A, Roth M, Riess M, Niederer W, Forycki F, Wirtzfeld A, Maeurer W, et al. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front-loaded administration of alteplase: Results of the rt-pa-apsac patency study (taps). *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:885-891

22. Cannon CP, McCabe CH, Henry TD, Schweiger MJ, Gibson RS, Mueller HS, Becker RC, Kleiman NS, Haugland JM, Anderson JL, et al. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator

and aspirin for acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (tim) 5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:993-1003

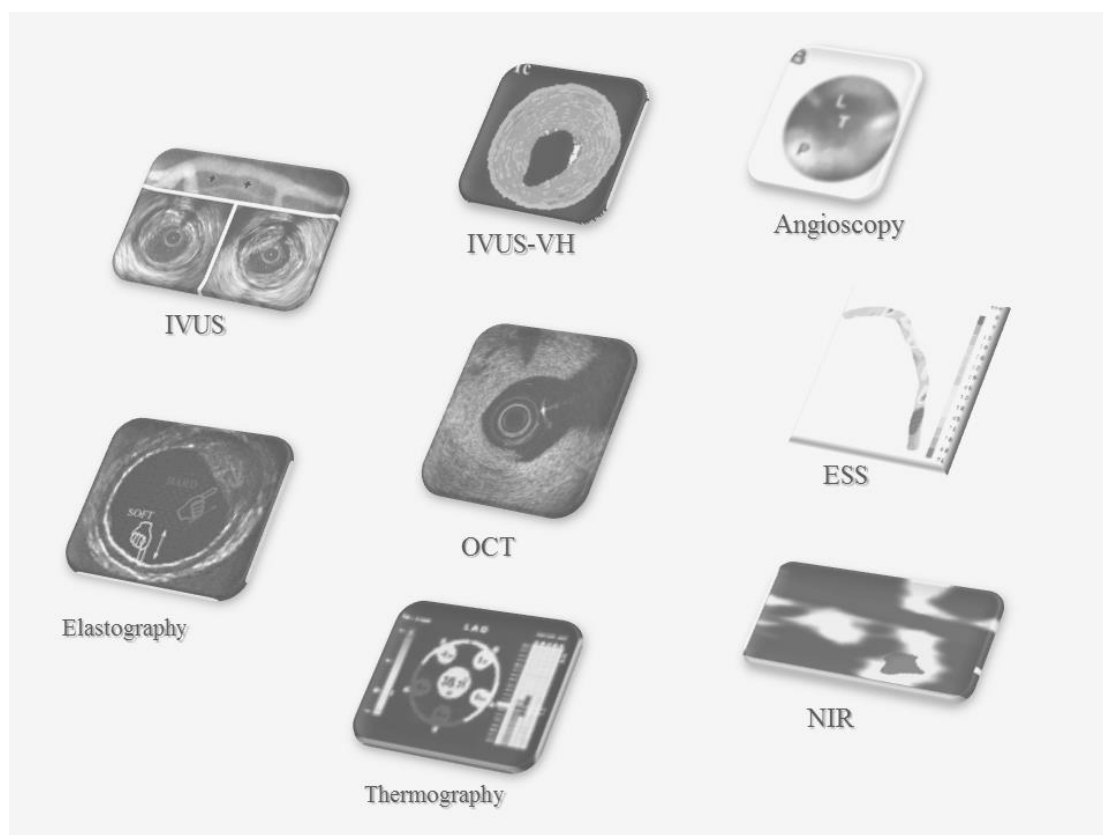
23. Gibson CM, Murphy S, Menown IB, Sequeira RF, Greene R, Van de Werf F, Schweiger MJ, Ghali M, Frey MJ, Ryan KA, Marble SJ, Giugliano RP, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. Timi study group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1403-1412

24. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. Timi risk score for st-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous npa for treatment of infarcting myocardium early ii trial substudy. *Circulation*. 2000;102:2031-2037

25. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early st segment elevation resolution: A strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the international joint efficacy comparison of thrombolytics (inject) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1657-1664

26. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of timi myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101:125-130

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας.



Τροποποιημένο από Τούτουζας Κ, Συνετός Α, **Καράναςος Α**, Στεφανάδης Χ.
«Επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας» Καρδιολογική
γνώμη 2011; 6(1).

3.1. Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί ακόμη και σήμερα την πρώτη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες, παρά την αλματώδη εξέλιξη στην πρόληψη και αντιμετώπισή της, τόσο τη φαρμακευτική όσο και την επεμβατική¹. Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι οι ‘ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες’ είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ)²⁻⁷. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αποτελεί το πρώτο επεισόδιο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου. Ακόμη και άτομα τα οποία διαφεύγουν του κινδύνου μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, παραμένουν άτομα υψηλού κινδύνου⁸. Συνεπώς, η αναγνώριση της ευάλωτης πλάκας και γενικότερα η ανίχνευση του “ευάλωτου ασθενούς”, συνιστά ένα βασικό ερευνητικό στόχο των μελετών που σχετίζονται με την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου.

Ως “ευάλωτη”, χαρακτηρίζεται η αθηρωματική πλάκα η οποία ενέχει μεγάλο κίνδυνο ρήξης της, με συνέπεια τη δημιουργία ενδοαυλικού θρόμβου⁹. Ιστολογικές, αναδρομικές μέχρι σήμερα μελέτες έχουν δείξει διάφορους τύπους ευάλωτης πλάκας. Σε μεγαλύτερη συχνότητα απαντάται το ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα (thin cap fibroatheroma - TCFA), που αποτελείται από έναν πλούσιο σε λίπος νεκρωτικό πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα πάχους <65 μm. Η μορφολογία αυτή θεωρείται ότι εμπλέκεται στο 60-70% των επεισοδίων οξέος στεφανιαίων συνδρόμων, ενώ σε ποσοστό 30-35% ενοχοποιείται άλλος τύπος αθηρωματικής πλάκας, πλούσια σε λεία μυϊκά κύτταρα και πρωτεογλυκάνες, που συναντάται κυρίως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Λιγότερο συχνή αιτία οξείας θρόμβωσης (2-7%) είναι ένας τύπος πλάκας πλούσιας σε ασβέστιο, η οποία αποτελείται από ασβεστωμένους δίσκους περιχαρακωμένους από ινώδη ιστό, παρουσία ή μη νεκρωτικού πυρήνα, συχνός σε άνδρες μεγάλης ηλικίας. Οι διάφοροι τύποι αθηρωματικής πλάκας συμμετέχουν με άλλοτε άλλο μηχανισμό στο σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου¹⁰. Τρεις είναι οι βασικοί μηχανισμοί θρόμβωσης και πρόκλησης ΟΣΣ: η ρήξη, η διάβρωση και τα ασβεστωμένα οζίδια, μηχανισμοί που αντιστοιχούν στους τρεις γνωστούς μέχρι σήμερα βασικούς ιστολογικούς τύπους της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας^{4, 11}.

3.2. Ανίχνευση ευάλωτης πλάκας

Η έγκαιρη ανίχνευση της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί στις μέρες μας σημαντικό ερευνητικό και θεραπευτικό στόχο. Οι επεμβατικοί καρδιολόγοι συνήθως ανιχνεύουν μια υπεύθυνη περιοχή για τη δημιουργία του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή του αιφνίδιου θανάτου. Ωστόσο η παρουσία πολλαπλών ευάλωτων αθηρωματικών πλακών σε ένα άτομο, όπως διαπιστώνεται σε ιστολογικές εξετάσεις ατόμων και η συχνή διαπίστωση διάχυτης φλεγμονής στο στεφανιαίο δίκτυο, ενισχύουν το συστηματικό χαρακτήρα της αθηρωμάτωσης¹²⁻¹⁵.

Με βάση τους προαναφερθέντες μηχανισμούς σχηματισμού, εξέλιξης και ρήξης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, εξάγεται το συμπέρασμα ότι δε ρήγνυνται όλες οι ευάλωτες πλάκες, ούτε ότι όλες οι ρήξεις οδηγούν σε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Για το λόγο αυτό γίνονται προσπάθειες απεικόνισης αυτών των πλακών ώστε να μπορέσουμε να εξετάσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία της πλάκας *in vivo* και να μπορέσουμε να αναπτύξουμε στρατηγικές πρόληψης. Ιδανικά, η απεικόνιση τέτοιων πλακών θα γινόταν με μη επεμβατικό τρόπο. Ωστόσο, προς το παρόν, οι μη επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές της πλάκας δε διαθέτουν την απαραίτητη διακριτική ικανότητα για να απεικονίσουν ευκρινώς όλα τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των πλακών. Προς το παρόν λοιπόν, ο κυριότερος τρόπος μελέτης των αθηρωματικών πλακών είναι οι επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές.

3.3. Αγγειογραφία

Η πιο διαδεδομένη επεμβατική τεχνική για την διάγνωση της ευάλωτης πλάκας είναι η αγγειογραφία που αποτελεί το χρυσό κανόνα για την απεικόνιση της ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων τις τελευταίες δεκαετίες. Η στεφανιογραφία μπορεί να δώσει ποσοτικές πληροφορίες για το βαθμό της στένωσης μέσω μιας τεχνικής που λέγεται «ποσοτική στεφανιογραφία» (QCA).

Εκτός όμως από το βαθμό της στένωσης, σημαντικό είναι κατά πόσο μια ενδιάμεσου βαθμού στένωση (50-75%) μπορεί να προκαλεί σημαντική ισχαιμία. Για τις οριακές αυτές στενώσεις έχει αναπτυχθεί η τεχνική της κλασματικής εφεδρείας των στεφανιαίων αρτηριών. Χρησιμοποιώντας ένα ειδικό σύρμα πίεσης, μπορούμε να υπολογίσουμε τη φυσιολογική βαρύτητα μιας στένωσης με βάση το κλάσμα που προκύπτει από το πηλίκο της μέσης πίεσης περιφερικότερα της στένωσης σε σχέση

με τη μέση πίεση που υπάρχει στο αορτικό στόμιο σε συνθήκες μέγιστης αγγειοδιαστολής, συνήθως μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση αδενοσίνης ή ενδοστεφανιαία bolus έγχυση αδενοσίνης. Εάν το κλάσμα αυτό βρεθεί να είναι μικρότερο από 0,75-0,80 τότε θεωρείται ότι η στένωση αυτή προκαλεί λειτουργική στένωση, άρα είναι σημαντική και χρήζει αντιμετώπισης¹⁶⁻²¹. Ωστόσο, η ισχαιμία που μπορεί να προκαλέσει μία αθηρωματική βλάβη, παρότι καθορίζει τον περιορισμό της παροχής του αίματος στο μυοκάρδιο που αιματώνεται από το συγκεκριμένο αγγείο και κατά συνέπεια τα συμπτώματα σε σταθερή στεφανιαία νόσο, δε μπορεί να αξιολογήσει την προγνωστική σημασία αυτής της βλάβης, δηλαδή την πιθανότητα ρήξης και κλινικής εκδήλωσης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

Η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας, μπορεί ως ένα βαθμό να αναλυθεί μέσω της στεφανιογραφίας. Έκκεντρες βλάβες με πολλαπλές, ασύμμετρες στενώσεις, με στενό αυχένα και ανώμαλα όρια, βρίσκονται συχνότερα σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, ενώ στενώσεις με ομαλά όρια και ευρύ λαιμό φαίνεται να ανευρίσκονται πιο συχνά σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη²². Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μορφολογία αυτή έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη της ένοχης βλάβης²³. Συγκεκριμένα, η μορφολογία σύμπλοκης βλάβης στην αγγειογραφία και η κλινική εικόνα OEM έχουν δείξει ότι αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη μιας μη ένοχης βλάβης (Πίνακας 3.1). Η περιστροφική αγγειογραφία είναι μία αγγειογραφική τεχνική η οποία χρησιμοποιεί συγκεκριμένο πρωτόκολλο για την ανάλυση των ληφθέντων δεδομένων και κατά αυτό τον τρόπο το αποτέλεσμα είναι περισσότερο αντικειμενικό, ενώ παράλληλα παρέχει πολλαπλές προοπτικές του αρτηριακού δικτύου. Η τρισδιάστατη απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων συνδυάζει τις τεχνικές της περιστροφικής αγγειογραφίας ή της αγγειογραφίας 2 προβολών και ειδικών αλγορίθμων τρισδιάστατης ανασύνθεσης και παρέχει πιο ακριβή στοιχεία σε πραγματικό χρόνο, έχοντας όμως περιορισμένες δυνατότητες για τη μελέτη της ευάλωτης πλάκας²⁴.

Ωστόσο, παρότι υπάρχουν κάποιες πληροφορίες για τη μορφολογία της βλάβης τις οποίες μπορούμε να λάβουμε από την αγγειογραφία, αυτές είναι πολύ περιορισμένες και παρουσιάζουν μέτρια μόνο συσχέτιση με τη μορφολογία της βλάβης²⁵. Συνεπώς, απαιτείται η χρήση ενδοαγγειακών απεικονιστικών τεχνικών για την ολοκληρωμένη απεικόνιση και μελέτη των μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας.

Τύπος βλάβης	Χωρίς εξέλιξη (%)	Εξέλιξη (%)	Τιμή p
A	61,01	0	$p < 0,001$
B1	33,80	36,20	
B2	5,08	44,82	
C	0	18,96	

Πίνακας 3.1. Αγγειογραφική ταξινόμηση ένοχης βλάβης κατά ACC/AHA και αγγειογραφική εξέλιξη της βλάβης. Τροποποιημένο από Tsiamis και συνεργάτες²³.

3.4. Ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα

Το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) είναι μια εγκεκριμένη απεικονιστική τεχνική που παρέχει υψηλής ευκρίνειας εικόνες της μορφολογίας της πλάκας σε πραγματικό χρόνο, ενώ έχει αποδειχθεί πολύτιμο εργαλείο σε καθοδηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως εμφυτεύσεις stent σε σύμπλοκες βλάβες. Επίσης έχει βοηθήσει στην κατανόηση της αθηρωμάτωσης και της επαναστένωσης. Σε μελέτες που έχουν βασιστεί στο IVUS διαπιστώνεται ότι η μορφή της αθηρωματικής πλάκας που είναι πιο ευαίσθητη σε ρήξη και οξεία θρόμβωση παρουσιάζει χαμηλή ηχητική πυκνότητα είναι δηλαδή ‘μαλακή’, έχει μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπίδια²⁶, και η παρουσία τέτοιας μορφολογίας πλάκας σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση²⁷. Παράλληλα, με τη χρήση ειδικού παράγοντα αντίθεσης είναι δυνατή και η απεικόνιση των vasa vasorum εντός της πλάκας²⁸. Το IVUS μπορεί επίσης να χαρακτηρίσει τις πλάκες ως έκκεντρες ή συγκεντρικές, να παρέχει την ολική εκτίμηση του αθηρωματικού φορτίου που υπάρχει σε μια στεφανιαία αρτηρία καθώς και να το ποσοτικοποιήσει^{29, 30}. Η αθηρωματική πλάκα κατά την εξέλιξη της μέχρι να αποκτήσει μέγεθος που αντιστοιχεί στο 40% της ολικής επιφάνειας του αγγείου προκαλεί θετική αναδιαμόρφωση, δηλαδή επέκταση τους αγγείου εκτός του αυλού για να υποδεχτεί την πλάκα^{31, 32}. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεδομένου ότι η πλάκα δεν προβάλλει εντός του αυλού, δεν μπορεί να ανιχνευτεί αγγειογραφικά, συνεπώς ο ρόλος του IVUS σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Επιπρόσθετα, το ενδοστεφανιαίο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να απεικονίσει ρηχθείσες αθηρωματικές πλάκες, να εντοπίσει υποηχογενείς περιοχές μέσα στην αθηρωματική πλάκα οι οποίες χαρακτηρίζουν περιοχές πλούσιες σε λιπίδια και, χρησιμοποιώντας ακόμη μεγαλύτερες συχνότητες, να παρέχει ακόμα πιο λεπτομερή απεικόνιση του τοιχώματος της στεφανιαίας αρτηρίας. Το

ενδοστεφανιαίο υπερηχοκαρδιογράφημα φαίνεται τέλος ότι μπορεί να βοηθήσει στην απεικόνιση της νεοαγγείωσης²⁸.

Διάφορες τεχνικές με βάση το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα έχουν αναπτυχθεί για το χαρακτηρισμό της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας. Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στην ανάλυση του πλήρους φάσματος ραδιοσυχνοτήτων. Η πιο ευρέως διαδεδομένη τεχνική είναι η εικονική ιστολογία (virtual histology). Τα ηχητικά σήματα που λαμβάνονται μετατρέπονται σε φάσμα συχνοτήτων και στη συνέχεια γίνεται ανασύνθεση με έγχρωμη χαρτογράφηση και ταξινόμηση του ιστού με βάση διαφορές στα ηχητικά σήματα που λαμβάνονται οι οποίες προκαλούνται από διαφορές στα χαρακτηριστικά και τη σύσταση των ιστών. Διαφορετικό χρώμα αποδίδεται σε κάθε χαρακτηριστικό της πλάκας και γίνεται ανακατασκευή της εικόνας ώστε να είναι εύκολη η διαφοροποίηση σε ινώδη ιστό, ινολιπώδη ιστό, αποτιτανωμένο ιστό ή νεκρωτικό πυρήνα και κατόπιν ανακατασκευάζονται “ιστικοί χάρτες”³³⁻³⁵. Καθώς η εικονική ιστολογία χρησιμοποιεί τα σήματα του ενδοαγγειακού υπερήχου για την επεξεργασία, περιορίζεται στη διακριτική ικανότητα του συστήματος ενδοαγγειακής υπερηχογραφίας ($\approx 150\mu\text{m}$). Κατά συνέπεια, ένα σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία της να εκτιμήσει το ακριβές πάχος της κάψας της αθηρωματικής πλάκας³⁶, το οποίο αποτελεί το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό διάκρισης της ευάλωτης πλάκας³⁷. Παράλληλα, υπάρχει αδυναμία προσδιορισμού της πλάκας η οποία βρίσκεται πίσω από ασβεστώσεις³⁸, ενώ αδυνατεί να διακρίνει τη μορφολογία της βλάβης σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα, λόγω της αδυναμίας διάκρισης του θρόμβου^{39, 40}.

Πρόσφατα η εικονική ιστολογία χρησιμοποιήθηκε σε προοπτικές μελέτες φυσικής ιστορίας για την αναγνώριση της μορφολογίας των πλακών οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο⁴¹⁻⁴³. Και στις τρεις αυτές μελέτες φάνηκε ότι η παρουσία ινοαθήρωματος με λεπτή κάψα όπως αυτό ανιχνεύεται με την εικονική ιστολογία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Παράλληλα, οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι σημαντικό προγνωστικό παράγοντα αποτελεί και η παρουσία πλάκας μεγάλου μεγέθους (φορτίο πλάκας $>70\%$).

Πιο ρεαλιστικοί τρισδιάστατοι μέθοδοι απεικόνισης της ευάλωτης πλάκας έχουν δημιουργηθεί με το συνδυασμό της αγγειογραφίας και του IVUS (ANGUS)⁴⁴. Με αυτή τη μέθοδο γίνεται ανασύνθεση της τρισδιάστατης οδού απόσυρσης του ηχοβολέα από πολλές δισδιάστατες ακτινοσκοπικές καταγραφές. Οι πληροφορίες που

παρέχονται αφορούν τη διατμητική τάση και το ρόλο της τόσο στην αθηρωμάτωση όσο και στην επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική^{45, 46}. Η σημασία της μελέτης της διατμητικής τάσης, έγκειται στο ότι δε μελετάται η μορφολογία της πλάκας, αλλά αντίθετα προσδιορίζονται δυναμικοί παράγοντες που μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο για την εξέλιξη της πλάκας. Η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που αναδεικνύει τη σημασία που έχουν οι τοπικοί ρεολογικοί παράγοντες για την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου είναι η μελέτη PREDICTION⁴⁷. Στη μελέτη αυτή η παρουσία χαμηλών τιμών διατμητικής τάσης (shear stress) εντός της αθηρωματικής πλάκας συσχετίστηκε με τη μελλοντική εξέλιξη της στένωσης. Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν το γεγονός ότι η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας δεν παραμένει σταθερή⁴⁸, αλλά αντίθετα υπόκειται σε συνεχείς αλληλεπιδράσεις με ρεολογικούς παράγοντες⁴⁹. Η αλληλεπίδραση της χαμηλής διατμητικής τάσης με φαινοτυπικές αλλαγές εντός της πλάκας ενδεικτικές φλεγμονώδους ενεργοποίησης⁵⁰, υποδηλώνει τη δυναμική συμμετοχή της φλεγμονής στην εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών⁵¹.

3.5. Ελαστογραφία και παλπογραφία

Η αρχή της ελαστογραφίας και παλπογραφίας βασίζεται στην υπόθεση ότι η πλούσια σε λιπίδια ευάλωτη πλάκα έχει διαφορετικές μηχανικές ιδιότητες από ότι η σταθερή πλάκα. Με βάση αυτό σε μια δεδομένη πίεση, ο μαλακός ιστός (πλάκα), θα παραμορφωθεί περισσότερο από έναν ιστό που αποτελείται από σκληρά στοιχεία. Η παραμόρφωση της πλάκας εκτιμάται υπερηχογραφικά και εικόνες που ελήφθησαν σε διαφορετικές πιέσεις συγκρίνονται προκειμένου να υπολογιστεί η τοπική ιστική συμπίεση. Η πληροφορία αυτή παρέχεται σαν επιπρόσθετη εικόνα στο ηχογράμμα του IVUS. Βασιζόμενοι σε παρόμοια αρχή η ενδοαγγειακή υπερηχογραφική παλπογραφία εκτιμά τις μηχανικές ιδιότητες του ιστού του αυλού του αγγείου. Η κατανομή της έντασης στην τρισδιάστατη γεωμετρία της αρτηρίας είναι χαρακτηριστική για την εντόπιση της ευάλωτης πλάκας⁵²⁻⁵⁴. Ωστόσο, διάφορες μελέτες έχουν αποτύχει να δείξουν σημαντικές διαφορές στα ευρήματα της παλπογραφίας μετά τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας σταθεροποίησης της πλάκας⁵⁵, ή κάποια προγνωστική σημασία αυτών των ευρημάτων⁵⁶, υποδεικνύοντας περιορισμούς αυτής της τεχνικής για την ανίχνευση των ευάλωτων πλακών.

3.6. Θερμογραφία

Η θερμογραφία ανιχνεύει τη διαφορά θερμοκρασίας στην αθηρωματική πλάκα ή οποία προκαλείται από την έκλυση θερμότητας εξαιτίας της φλεγμονώδους εξεργασίας της ευάλωτης πλάκας. Η θερμογραφία είναι μια τεχνική η οποία αναπτύχθηκε στη Α' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών και ανιχνεύει στους ασθενείς τις θερμές (ευάλωτες) αθηρωματικές πλάκες, δηλαδή τις πλάκες που παρουσιάζουν στοιχεία φλεγμονής και είναι επικίνδυνες για ρήξη και δημιουργία εμφράγματος. Με τη βοήθεια ενός ενδοστεφανιαίου καθετήρα θερμόμετρου καταγράφονται οι μικρές διαφορές θερμοκρασίας που παρουσιάζονται εξαιτίας της φλεγμονής της ευάλωτης για ρήξη πλάκας. Η θερμογραφία της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να μας οδηγήσει στην έγκαιρη αναγνώριση του υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα ασθενή καθώς επίσης και να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη μετά από αγγειοπλαστική στα στεφανιαία αγγεία⁵⁷⁻⁶⁰. Χρησιμοποιώντας θερμογραφικούς καθετήρες διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζουν υψηλότερες διαφορές θερμοκρασίας ανάμεσα στην ένοχη βλάβη και στο εγγύς υγιές τμήμα του αγγείου συγκριτικά με αυτούς με σταθερή στηθάγχη, ενώ σε μια μελέτη που συνδύασε τη χρήση IVUS με ενδοστεφανιαία θερμομέτρηση της ένοχης βλάβης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στηθάγχη, διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η παρουσία ρήξης της ένοχης αθηρωματικής πλάκας (όπως αυτή διαπιστώθηκε από το IVUS), καθώς και η θετική αναδιαμόρφωση παρουσιάζουν συσχέτιση με την ύπαρξη αυξημένης θερμικής ετερογένειας στην ένοχη βλάβη^{57, 61-63}. Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί μία μη επεμβατική μέθοδος για την ανίχνευση της διαφοράς θερμοκρασίας που προκαλείται από τη φλεγμονή εντός της αθηρωματικής πλάκας, η ακτινομετρία μικροκυμάτων (microwave radiometry). Τα ευρήματα διαφοράς θερμοκρασίας με αυτή τη μέθοδο έχει δειχθεί σε πειραματικά μοντέλα αλλά και *in vivo* στον άνθρωπο ότι σχετίζεται με διηθήματα φλεγμονωδών κυττάρων αλλά και μορφολογικά χαρακτηριστικά ασταθών πλακών⁶⁴⁻⁶⁶.

3.7. Οπτική συνεκτική τομογραφία

Η διάκριση της σύστασης της πλάκας με βάση την οπτική συνεκτική τομογραφία (optical coherence tomography) βασίζεται στην ανάλυση της οπτικής

ανάκλασης του ιστού που έχει εκτεθεί σε υπέρυθρη ακτινοβολία. Βασικό της πλεονέκτημα είναι η υψηλή ευκρίνεια.

Η OCT είναι το οπτικό ανάλογο του ενδαγγειακού υπερήχου (IVUS), απεικονίζοντας το αγγειακό τοίχωμα με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων αντί ηχητικών⁶⁷. Μια φωτεινή πηγή εκπέμπεται προς το υπό εξέταση αγγείο και οι πληροφορίες που λαμβάνονται από την αντανάκλαση (εξαρτώμενες από τη καθυστέρηση και τις σκεδαστικές ιδιότητες του υπό εξέταση αγγείου) χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία της εικόνας. Επειδή όμως η ταχύτητα διάδοσης του φωτός είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του ήχου και όχι άμεσα μετρήσιμη, η OCT χρησιμοποιεί μια τεχνική (αντικυματομετρία χαμηλής συνεκτικότητας) όπου γίνεται η μέτρηση σε συσχέτιση με μια άλλη ακτίνα φωτός που διανύει συγκεκριμένη διαδρομή. Με αυτή την τεχνική επιτυγχάνεται ανάλυση 4-16 μm με βάθος διείσδυσης 2-3 mm.

Επειδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια σκεδάζουν το φως, για ενδοαγγειακή απεικόνιση με OCT είναι απαραίτητη η δημιουργία ενός περιβάλλοντος που δεν περιέχει αίμα. Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί όπως η έγχυση ορού ή σκιαγραφικού υλικού μέσω του οδηγού καθετήρα⁶⁸ και η απόφραξη με μπαλόνι του υπό εξέταση αγγείου υπό χαμηλή πίεση (~ 0.5 atm).

Η OCT μπορεί να χαρακτηρίσει ποιοτικά την πλάκα ως ινώδους σύστασης, ινοσβεστωμένη ή πλούσια σε λιπίδια, καθώς αυτοί οι τύποι πλάκας έχουν διαφορετικές οπτικές ιδιότητες οι οποίες μπορούν να διακριθούν με τη χρήση της OCT^{69, 70}. Η OCT έχει τη δυνατότητα να αναγνωρίσει πολλά από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της «ευάλωτης» πλάκας όπως την έκταση του νεκρωτικού πυρήνα, το πάχος της ινώδους κάψας (με διακριτική ικανότητα $\approx 10\mu\text{m}$), την ύπαρξη μακροφάγων εντός της ινώδους κάψας, αλλά και την ύπαρξη νεοαγγείωσης σε μικρή απόσταση από την επιφάνεια του αυλού⁷¹.

Περισσότερες λεπτομέρειες για αυτή την απεικονιστική τεχνική, θα αναφερθούν σε επόμενο κεφάλαιο.

3.8. Αγγειοσκόπηση

Η αγγειοσκόπηση είναι η μόνη τεχνική άμεσης απεικόνισης της πλάκας, αλλά η απεικόνιση αυτή είναι επιφανειακή περιορίζοντας το ρόλο της στην αναγνώριση της ευάλωτης πλάκας. Κατά την αγγειοσκόπηση, μετά από εγγύς απόφραξη του

αγγείου γίνεται έγχυση ορού για την απομάκρυνση του αίματος από την περιοχή υπό εξέταση και γίνεται καταγραφή με οπτικά μέσα της επιφάνειας του αγγείου. Με την αγγειοσκόπηση συνεπώς είναι δυνατή η απεικόνιση λευκού και ερυθρού θρόμβου, της ρήξης της πλάκας, αλλά και της διάκρισης του χρώματος της πλάκας^{72, 73}. Συγκρινόμενη με την OCT δεν υπάρχει διαφορά στην απεικόνιση ενδοαυλικού θρόμβου, αλλά υστερεί στην απεικόνιση ρήξης και διάβρωσης της ινώδους κάψας^{73, 74}. Ενδιαφέρον προκαλεί μια πρόσφατη μελέτη με OCT και αγγειοσκόπηση που δείχνει ότι η ένταση του χρώματος όπως φαίνεται στην αγγειοσκόπηση είναι αντιστρόφως ανάλογη του πάχους της κάψας, ενώ δεν έχει σχέση με το μέγεθος του υποκείμενου λιπώδους πυρήνα και το μέγεθος του αυλού όπως αυτά υπολογίζονται από την OCT⁷⁵.

3.9. Φασματοσκόπηση υπερύθρου φωτός (NIRS)

Η φασματοσκόπηση υπερύθρου φωτός αποτελεί μία νέα διαγνωστική ενδοαγγειακή απεικονιστική τεχνική, η οποία αντί να προσφέρει μορφολογικές πληροφορίες για την αθηρωματική πλάκα, δίνει άμεσες πληροφορίες για τη χημική της σύσταση και συγκεκριμένα για την πιθανότητα ύπαρξης νεκρωτικού πυρήνα. Για την εξέταση χρησιμοποιείται φωτεινή ακτινοβολία υπερύθρου φάσματος και μετρίεται η απορρόφηση στα μήκη κύματος που αντιστοιχούν σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα. Κατόπιν, μετά από επεξεργασία τους σήματος από ένα διαγνωστικό αλγόριθμο, προβάλλεται η πληροφορία με τη μορφή ‘χημειογράμματος’ το οποίο υποδεικνύει την πιθανότητα ύπαρξης νεκρωτικού πυρήνα κατά μήκος της αρτηρίας⁷⁶. Η *in vivo* αξιολόγηση αυτού του συστήματος έδειξε ότι σε ασθενείς που εξετάζονται με αυτή την τεχνική υπάρχει ομοιότητα του σήματος με αυτό που ανιχνεύτηκε σε *ex vivo* δείγματα στεφανιαίων αρτηριών στη μελέτη τεκμηρίωσης⁷⁷. Για την ακριβή οριοθέτηση των περιοχών υψηλού κινδύνου με τη φασματοσκόπηση έχουν αναπτυχθεί καθετήρες που προσφέρουν συνδυασμένη απεικόνιση με NIRS και IVUS. Παράλληλα, οι ένοχες βλάβες σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST παρουσιάζουν ‘χημειόγραμμα’ το οποίο αντιστοιχεί σε πλάκα με μεγάλη πιθανότητα ύπαρξης νεκρωτικού πυρήνα⁷⁸. Κατά συνέπεια, τίθεται το ερώτημα κατά πόσο είναι εφικτό να ανιχνευθούν αυτές οι πλάκες με προοπτικό τρόπο. Για το λόγο αυτό έχει σχεδιαστεί η προοπτική μελέτη φυσικής ιστορίας της αθηρωμάτωσης PROSPECT II, η οποία θα προσπαθήσει να δώσει απαντήσεις για την προγνωστική αξία του ‘χημειογράμματος’.

3.10. Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, οι ερευνητικές προσπάθειες για την κατανόηση των μηχανισμών της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας συνεχίζονται και τα νέα στοιχεία μπορεί να οδηγήσουν σε τοπικές ή συστηματικές παρεμβάσεις. Ο στόχος είναι να προληφθεί η ρήξη της πλάκας, κυρίως με την ανίχνευση όχι μόνο της ευάλωτης πλάκας αυτής καθεαυτής, αλλά του “ευάλωτου ασθενούς”, εκείνου δηλαδή που βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου εξαιτίας του υψηλού αθηρωματικού φορτίου και της παρουσίας πολλαπλών ευάλωτων πλακών, με απώτερο στόχο τη μείωση των αιφνιδίων καρδιακών θανάτων και των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου.

3.11. Βιβλιογραφία

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: Unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1195-1206
2. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, Bearman G, Willerson JT. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: Possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*. 1996;347:1447-1451
3. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: Novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation*. 2006;114:2390-2411
4. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13-18
5. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: Implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:18-28
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143
8. Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, Crea F. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1579-1588
9. Davies MJ. Stability and instability: Two faces of coronary atherosclerosis. The paul dudley white lecture 1995. *Circulation*. 1996;94:2013-2020
10. Libby P. Atherosclerosis: The new view. *Scientific American*. 2002;286:46-55
11. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275
12. Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, Tsiamis E, Vaina S, Vavuranakis M, Markou V, Bosinakou E, Stefanadis C. Elevated plaque temperature in non-culprit de novo atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:301-306
13. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: A pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:940-949

14. Toutouzas K, Drakopoulou M, Markou V, Stougianos P, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Increased coronary sinus blood temperature: Correlation with systemic inflammation. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:218-223
15. Toutouzas K, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Karampelas J, Riga M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Vlasis C, Stefanadis C. Impact of type 2 diabetes mellitus on diffuse inflammatory activation of de novo atheromatous lesions: Implications for systemic inflammation. *Diabetes & metabolism*. 2009;35:299-304
16. Heyndrickx GR. Is functional assessment necessary in patients with stable angina? *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;6 Suppl G:G101-106
17. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:173-185
18. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-224
19. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the fame study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2816-2821
20. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the fame (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:177-184
21. Pijls NHJ, Sels J-WEM. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1045-1057
22. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:915-922
23. Tsiamis E, Toutouzas K, Synetos A, Karambelas J, Karanasos A, Demponeras C, Drakopoulou M, Stefanadi E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Prognostic clinical and angiographic characteristics for the development of a new significant lesion in remote segments after successful percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2010;143:29-34
24. Tu S, Holm NR, Koning G, Huang Z, Reiber JH. Fusion of 3d qca and ivus/oct. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:197-207

25. Karanasos A, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Karambelas J, Ntarladimas J, Tsiamis E, Stefanadi E, Stefanadis C. Complex angiographic morphology is associated with ruptured plaques and thinner fibrous cap by optical coherence tomography. *ESC*. 2010
26. Pu J, Mintz GS, Biro S, Lee JB, Sum ST, Madden SP, Burke AP, Zhang P, He B, Goldstein JA, Stone GW, Muller JE, Virmani R, Maehara A. Insights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: Novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2294 human coronary artery segments. *J Am Coll Cardiol*. 2014
27. Kim SH, Hong MK, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Impact of plaque characteristics analyzed by intravascular ultrasound on long-term clinical outcomes. *Am J Cardiol*. 2009;103:1221-1226
28. Vavuranakis M, Kakadiaris IA, O'Malley SM, Stefanadis C, Vaina S, Drakopoulou M, Mitropoulos I, Carlier S, Naghavi M. Images in cardiovascular medicine. Detection of luminal-intimal border and coronary wall enhancement in intravascular ultrasound imaging after injection of microbubbles and simultaneous sonication with transthoracic echocardiography. *Circulation*. 2005;112:e1-2
29. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, Tardif JC, Serruys PW. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011;6:1123-1130, 1129
30. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JJ, Menon V, Williams B, Armbrrecht J, Brunel P, Nicolaides M, Hsu A, Hu B, Fang H, Puri R, Uno K, Kataoka Y, Bash D, Nissen SE. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: The aquarius randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310:1135-1144
31. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375
32. Glagov S, Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Goudet CA, Vito RP. Mechanical determinants of plaque modeling, remodeling and disruption. *Atherosclerosis*. 1997;131 Suppl:S13-14
33. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: A validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2405-2412
34. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma

detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2038-2042

35. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, McFadden E, de Jaegere PP, de Feyter P. Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart.* 2006;92:388-391

36. Kubo T, Nakamura N, Matsuo Y, Okumoto Y, Wu X, Choi SY, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kimura K, Mizukoshi M, Imanishi T, Akagi H, Yamamoto T, Akasaka T. Virtual histology intravascular ultrasound compared with optical coherence tomography for identification of thin-cap fibroatheroma. *Int Heart J.* 2011;52:175-179

37. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, Malik S, Fuster V, Finn AV. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1041-1051

38. Thim T, Hagensen MK, Wallace-Bradley D, Granada JF, Kaluza GL, Drouet L, Paaske WP, Botker HE, Falk E. Unreliable assessment of necrotic core by virtual histology intravascular ultrasound in porcine coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:384-391

39. Murray SW, Stables RH, Palmer ND. Virtual histology imaging in acute coronary syndromes: Useful or just a research tool? *The Journal of invasive cardiology.* 2010;22:84-91

40. Murray SW, Palmer ND. Intravascular ultrasound and virtual histology interpretation of plaque rupture and thrombus in acute coronary syndromes. *Heart.* 2009;95:1494

41. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, Investigators P. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-235

42. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, Schofield PM, Braganza D, Clarke SC, Ray KK, West NE, Bennett MR. Association between ivus findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: The viva (viva in vulnerable atherosclerosis) study. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2011;4:894-901

43. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM, Oemrawsingh RM, van Domburg RT, Ligthart J, Witberg KT, Regar E, Serruys PW, van Geuns RJ, Boersma E. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Results of the atheroremo-ivus study. *Eur Heart J.* 2014;35:639-647

44. Schuurbiens JC, Lopež NG, Ligthart J, Gijzen FJ, Dijkstra J, Serruys PW, Van der Steen AF, Wentzel JJ. In vivo validation of caas qca-3d coronary reconstruction using fusion

of angiography and intravascular ultrasound (angus). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73:620-626

45. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: Current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res.* 2012;96:234-243

46. Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JC, Oomen JA, Kloet J, van Der Giessen WJ, Serruys PW, Slager CJ. Relationship between neointimal thickness and shear stress after wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation.* 2001;103:1740-1745

47. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, Takahashi A, Katsuki T, Namiki A, Hirohata A, Matsumura T, Yamazaki S, Yokoi H, Tanaka S, Otsuji S, Yoshimachi F, Honye J, Harwood D, Reitman M, Coskun AU, Papafaklis MI, Feldman CL. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: The prediction study. *Circulation.* 2012;126:172-181

48. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi S-Y, Katoh O, Nasu K, Koenig A, Pieper M, Rogers JH, Wijns W, Böse D, Margolis MP, Moses JW, Stone GW, Leon MB. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55:1590-1597

49. Wentzel JJ, Schuurbiens JC, Lopez NG, Gijzen FJ, van der Giessen AG, Groen HC, Dijkstra J, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. In vivo assessment of the relationship between shear stress and necrotic core in early and advanced coronary artery disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2013

50. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, Gerrity RG, Daley W, Rogers C, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: An intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation.* 2008;117:993-1002

51. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJH, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: Current understanding and remaining questions. *Cardiovascular Research.* 2012;96:234-243

52. Schaar JA, Regar E, Mastik F, McFadden EP, Saia F, Disco C, de Korte CL, de Feyter PJ, van der Steen AF, Serruys PW. Incidence of high-strain patterns in human

coronary arteries: Assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2004;109:2716-2719

53. Schaar JA, de Korte CL, Mastik F, van Damme LC, Krams R, Serruys PW, van der Steen AF. Three-dimensional palpography of human coronary arteries. Ex vivo validation and in-patient evaluation. *Herz.* 2005;30:125-133

54. Schaar JA, van der Steen AF, Mastik F, Baldewising RA, Serruys PW. Intravascular palpography for vulnerable plaque assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:C86-91

55. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, Duckers H, Bleie O, Dudek D, Botker HE, von Birgelen C, D'Amico D, Hutchinson T, Zambanini A, Mastik F, van Es GA, van der Steen AF, Vince DG, Ganz P, Hamm CW, Wijns W, Zalewski A. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase a(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation.* 2008;118:1172-1182

56. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Maehara A, Farooq V, Mintz GS, de Bruyne B, Marso SP, Verheye S, Dudek D, Hamm CW, Farhat N, Schiele F, McPherson J, Lerman A, Moreno PR, Wennerblom B, Fahy M, Templin B, Morel MA, van Es GA, Stone GW. Relationship between palpography and virtual histology in patients with acute coronary syndromes. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2012;5:S19-27

57. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Stratos C, Vavuranakis M, Kallikazaros I, Panagiotakos D, Toutouzas P. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: An independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1277-1283

58. Stefanadis C, Toutouzas K, Vaina S, Vavuranakis M, Toutouzas P. Thermography of the cardiovascular system. *J Interv Cardiol.* 2002;15:461-466

59. Stefanadis C, Toutouzas P. In vivo local thermography of coronary artery atherosclerotic plaques in humans. *Ann Intern Med.* 1998;129:1079-1080

60. Toutouzas K, Drakopoulou M, Stefanadi E, Siasos G, Stefanadis C. Intracoronary thermography: Does it help us in clinical decision making? *J Interv Cardiol.* 2005;18:485-489

61. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J, Economou E, Tsiamis E, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Toutouzas P. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2000;32:43-52

62. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouzas P. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation.* 1999;99:1965-1971

63. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Kallikazaros I, Toutouzas P. Thermography of human arterial system by means of new thermography catheters. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54:51-58
64. Toutouzas K, Drakopoulou M, Aggeli C, Nikolaou C, Felekos I, Grassos H, Synetos A, Stathogiannis K, Karanasos A, Tsiamis E, Siores E, Stefanadis C. In vivo measurement of plaque neovascularisation and thermal heterogeneity in intermediate lesions of human carotid arteries. *Heart.* 2012;98:1716-1721
65. Toutouzas K, Grassos C, Drakopoulou M, Synetos A, Tsiamis E, Aggeli C, Stathogiannis K, Klettas D, Kavantzias N, Agrogiannis G, Patsouris E, Klonaris C, Liasis N, Tousoulis D, Siores E, Stefanadis C. First in vivo application of microwave radiometry in human carotids: A new noninvasive method for detection of local inflammatory activation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1645-1653
66. Toutouzas K, Grassos H, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, Moldovan C, Agrogiannis G, Patsouris E, Siores E, Stefanadis C. A new non-invasive method for detection of local inflammation in atherosclerotic plaques: Experimental application of microwave radiometry. *Atherosclerosis.* 2011;215:82-89
67. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-1181
68. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Giudice M, Propriis SD, Albertucci M. From bench to bedside: A novel technique of acquiring oct images. *Circ J.* 2008;72:839-843
69. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation.* 2002;106:1640-1645
70. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation.* 2005;111:1551-1555
71. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho J-m, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudeck D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia H, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CCS, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel M-a, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PWJC, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonada S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Troels T, Uemura S, Ughi

GJ, van Beusekom HMM, van der Steen AFW, van Es G-A, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: A report from the international working group for intravascular optical coherence tomography standardization and validation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1058-1072

72. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: Natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation.* 1998;97:26-33

73. Takano M, Jang IK, Inami S, Yamamoto M, Murakami D, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Mizuno K. In vivo comparison of optical coherence tomography and angiography for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Am J Cardiol.* 2008;101:471-476

74. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: Ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:933-939

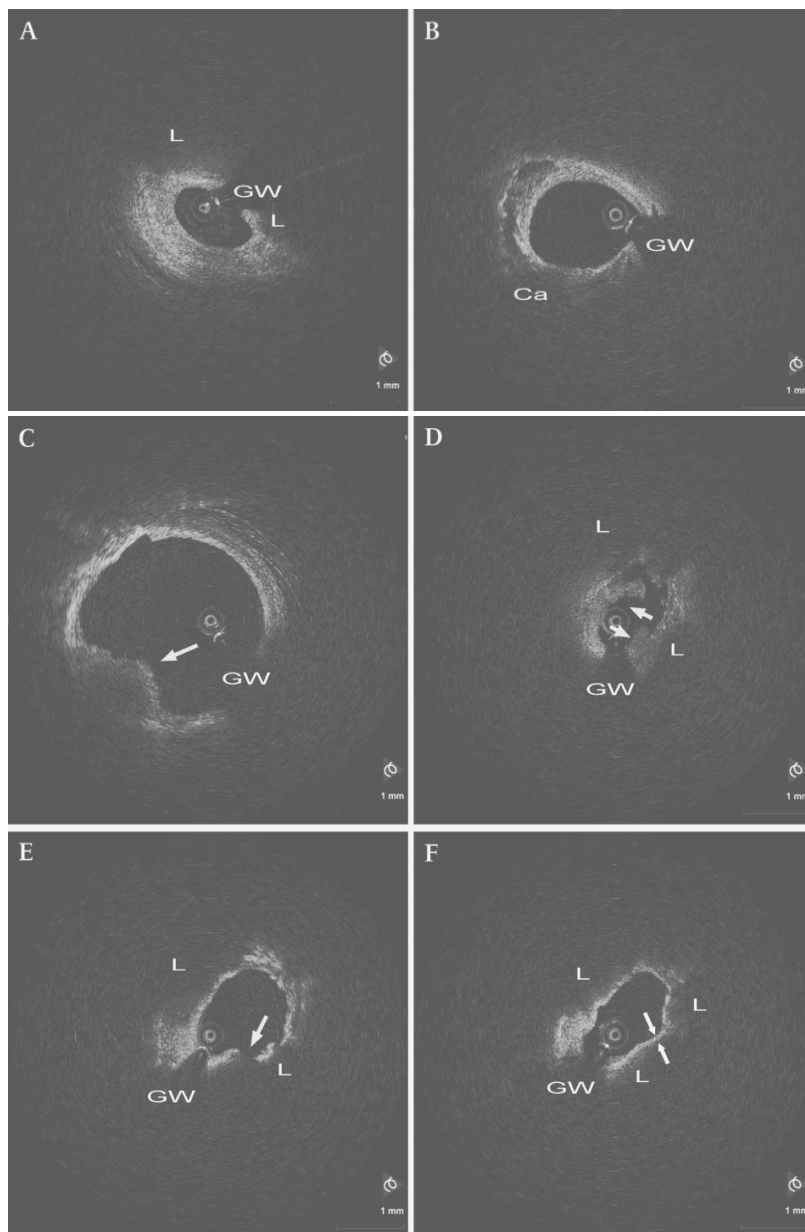
75. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T. Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: A coronary angiography and optical coherence tomography investigation. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2008;1:74-80

76. Gardner CM, Tan H, Hull EL, Lissauskas JB, Sum ST, Meese TM, Jiang C, Madden SP, Caplan JD, Burke AP, Virmani R, Goldstein J, Muller JE. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2008;1:638-648

77. Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, Moses JW, Petersen JL, Cutlip D, Tardif JC, Nesto RW, Muller JE, Hendricks MJ, Sum ST, Gardner CM, Goldstein JA, Stone GW, Krucoff MW. In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: Initial results of the spectracl study. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2009;2:858-868

78. Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, Puri R, Wolski K, Hendricks M, Sum ST, Kini A, Sharma S, Rizik D, Brilakis ES, Shunk KA, Petersen J, Weisz G, Virmani R, Nicholls SJ, Maehara A, Mintz GS, Stone GW, Muller JE. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2013;6:838-846

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Απεικόνιση του μικροπεριβάλλοντος της αθηρωματικής πλάκας με την οπτική συνεκτική τομογραφία.



Τροποποιημένο από Συνετός, Καρανάσος, Τούτουζας 'Βασικές αρχές οπτικών ιδιοτήτων των ιστών'. Συνετός, Καρανάσος, Ραϊσάκης 'Τεκμηρίωση της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας για χαρακτηρισμό της πλάκας με βάση ιστολογικές και in vivo μελέτες'. Συνετός, Καρανάσος, Λάτσιοι, 'Συγκριτική αξιολόγηση με άλλες απεικονιστικές τεχνικές και συνδυασμός απεικονιστικών τεχνικών για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της πλάκας'. Καρανάσος, Συνετός, Τσιάμης, Γιαννόπουλος 'Δεδομένα για τη μορφολογία και τη παθοφυσιολογία της πλάκας'. Συνετός, Καρανάσος, Δρακοπούλου 'Μελλοντικές προοπτικές'. Κεφάλαια σε «Ενδοστεφανιαίες διαγνωστικές τεχνικές» Δευτεραίος, Τούτουζας, Στεφανάδης Broken Hill Publishers LTD 2013

Εικόνα: Διαφορετικές μορφολογίες πλάκας σε ένοχη βλάβη οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

Τροποποιημένο από: Toutouzas K, Karanasos A, Stefanadis C 'Multiple plaque morphologies assessed by optical coherence tomography in a patient with acute coronary syndrome' *Heart* 2010;96:16 1335-1336

4.1. Εισαγωγή - Βασικές αρχές οπτικής απεικόνισης - Ενδοαγγειακά συστήματα OCT

Η ενδοαγγειακή οπτική συνεκτική τομογραφία (Optical Coherence Tomography-OCT), είναι μια νέα και διαρκώς εξελισσόμενη διαγνωστική μέθοδος, που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του αγγειακού τοιχώματος σε εγκάρσιες ή και τρισδιάστατες απεικονίσεις με υψηλή ευκρίνεια που προσδιορίζεται στα 10μm. Λόγω της υψηλότερης ευκρίνειας συγκριτικά με το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS), η OCT απεικονίζει το αγγειακό τοίχωμα με περισσότερες λεπτομέρειες¹⁻⁴.

Η OCT είναι το οπτικό ανάλογο του IVUS, απεικονίζοντας το αγγειακό τοίχωμα με τη χρήση κυμάτων φωτός αντί ηχητικών⁵. Μια φωτεινή πηγή εκπέμπει μια οπτική δέσμη προς το υπό εξέταση αγγείο, και οι πληροφορίες που λαμβάνονται από την αντανάκλαση (εξαρτώμενες από τη καθυστέρηση και τις σκεδαστικές ιδιότητες του υπό εξέταση αγγείου) χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία της εικόνας. Λόγω του ότι η ταχύτητα διάδοσης του φωτός είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του ήχου και όχι άμεσα μετρήσιμη, η OCT χρησιμοποιεί μια τεχνική (αντικυματομετρία χαμηλής συνεκτικότητας) κατά την οποία η μέτρηση πραγματοποιείται σε συσχέτιση με μια άλλη ακτίνα φωτός που διανύει συγκεκριμένη διαδρομή. Έως τώρα η πλειοψηφία των απεικονίσεων με OCT στους ασθενείς γίνεται με τη μέθοδο OCT time-domain (TD-OCT).

Η αρχή λειτουργίας των συστημάτων TD-OCT βασίζεται στο ότι μια ακτίνα κοντά στο φάσμα του υπέρυθρου φωτός με μήκος κύματος περίπου 1300 nm χωρίζεται σε δύο σκέλη, από το οποία το ένα καταλήγει σε ένα καθρέπτη αναφοράς και το άλλο στο υπό εξέταση δείγμα. Με το συνδυασμό των δύο αντανακλάσεων, η αντικυμάτωση γίνεται όταν και τα δύο σήματα έχουν διανύσει την ίδια οπτική απόσταση, οπότε η ένταση της αντικυμάτωσης καταγράφεται σε ένα χάρτη έντασης και κωδικοποιείται με χρωματική κλίμακα. Με αυτή την τεχνική επιτυγχάνεται ανάλυση 4-16 μm με βάθος διείσδυσης 2-3 mm.

Λόγω του ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι παράγοντας σκέδασης του φωτός, προκειμένου να υπάρξει ενδοαγγειακή απεικόνιση με OCT είναι απαραίτητη η δημιουργία ενός περιβάλλοντος που δεν περιέχει αίμα. Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί όπως η έγχυση ορού ή σκιαγραφικού υλικού μέσω του οδηγού

καθετήρα⁶ και η απόφραξη με μπαλόνι του υπό εξέταση αγγείου υπό χαμηλή πίεση (~0.5atm).

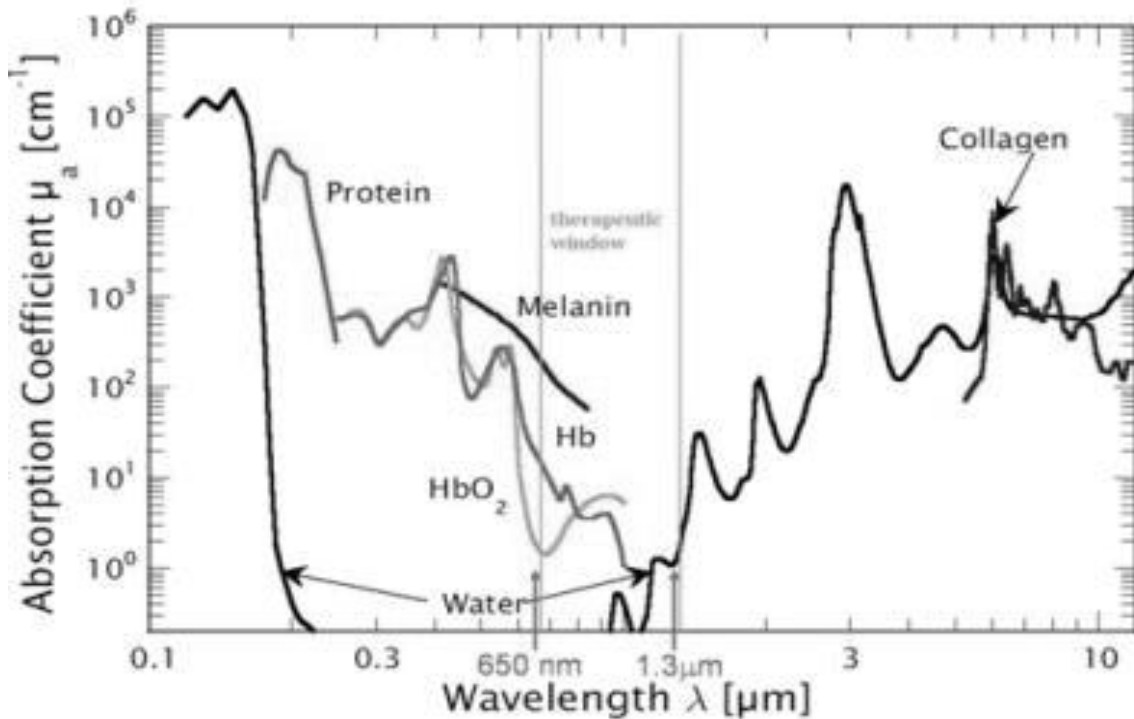
4.1.1. Απορρόφηση

Η επιβράδυνση του φωτός σε ένα μη σκεδαζόμενο υλικό μπορεί να περιγραφεί από την εκθετική εξασθένιση, η οποία συχνά αναφέρεται σαν τον νόμο των Lambert-Beer⁷:

$$I(d)=I_0e^{-\mu_a d}$$

Όπου $I(d)$ είναι η ένταση σε μια απόσταση d , η οποία στην πραγματικότητα είναι η απόσταση από τον ιστό μέχρι την πηγή του φωτός, I_0 είναι η ένταση του φωτός στους ιστούς και μ_a είναι ο συντελεστής απορρόφησης του ιστού.

Η απορρόφηση των ιστών ποικίλει ανάλογα με το μήκος κύματος. Η Εικόνα 4.1 απεικονίζει τους συντελεστές απορρόφησης των πιο σημαντικών ιστών στα 250 nm ως και 10 μm . Το μήκος κύματος που ενδιαφέρει την OCT είναι από 700nm ως 2 μm .



Εικόνα 4.1 Συντελεστές απορρόφησης των πιο σημαντικών ιστών στα 250 nm ως και 10 μm .

Η OCT εκτιμά την χρονική καθυστέρηση της επιστροφής του φωτός, χρησιμοποιώντας μια τεχνική η οποία ονομάζεται *interferometry*. Το φως που χρησιμοποιεί η OCT, είναι το *near infrared* (NIR), με μήκη κύματος που κυμαίνονται στη συχνότητα του υπερόθρου φωτός, τυπικά περίπου στα 1.3 μm. Το φως αυτό διαχωρίζεται σε δύο δεσμίδες, έτσι ώστε ένα τμήμα του περνάει στον ασθενή (*sample arm*) μέσω ενός καθετήρα, και ένα άλλο του τμήμα διαπερνά μια προκαθορισμένη απόσταση (*reference arm*). Μετά την αντανάκλαση από τους ιστούς, το *sample arm* συγχωνεύεται με αυτό του *reference arm* και προσλαμβάνεται από τον δέκτη. Όταν οι αποστάσεις του *sample* και του *reference arm* είναι περίπου ίδιες, λαμβάνεται μια εικόνα υψηλών και χαμηλών σημάτων, τα οποία είναι γνωστά σαν *ανάμειξη* (*interference*). Η εικόνα της ανάμειξης αναλύεται από την OCT, προκειμένου να εκτιμηθεί η αντανάκλαση σαν χρονική καθυστέρηση ή σαν απόσταση κατά μήκος ιστού (*A-line*). Οι εικόνες του OCT λαμβάνονται με την καταγραφή των A-γραμμών, καθώς η δέσμη φωτός περνάει μέσα από τους ιστούς. Το εγκάρσιο εύρος από το οποίο μπορεί να προκύψει η εικόνα του OCT, ονομάζεται εύρος βάθους, και συνήθως είναι 4-6 mm. Για κυκλικές εικόνες στην ενδοαγγειακή OCT, το συνολικό μήκος της εικόνας μπορεί να είναι διπλάσιο και να κυμαίνεται από 8-12 mm σε διάμετρο. Υπάρχουν δύο είδη ενδοαγγειακής OCT, η αρχαιότερη *Time-Domain OCT* (TD-OCT) και η νεότερη *Fourier-Domain OCT* επίσης γνωστή ως *Frequency Domain OCT* (FD-OCT) ή *Optical Frequency Domain Imaging* (OFDI). Η βασική διαφορά ανάμεσα σε αυτά τα δύο συστήματα είναι ότι η FD-OCT έχει την δυνατότητα να καταγράφει τις A-γραμμές, με πολύ μεγαλύτερη ταχύτητα, με αποτέλεσμα την γρηγορότερη απεικόνιση κατά την απόσυρση του καθετήρα.

Κατ' αντιστοιχία με το IVUS, η ποιότητα των ληφθέντων εικόνων με την OCT εξαρτάται από την χωρική διακριτική ικανότητα (*spatial resolution*). Η διακριτική ικανότητα η οποία ορίζεται σαν την ελάχιστη απόσταση ανάμεσα σε δύο σημεία τα οποία μπορούν να απεικονιστούν ξεχωριστά από τη μέθοδο έχει δύο διαστάσεις. Την αξονική (παράλληλη με τη δέσμη φωτός) και την εγκάρσια (κάθετη στη δέσμη του φωτός). Η αξονική διακριτική ικανότητα εξαρτάται από το εύρος του φασματικού σήματος (*spectral bandwidth*) ή του εύρους του μήκους κύματος στην πηγή του φωτός, το οποίο είναι περίπου 10 μm. Μετά τη μεταφορά του φωτός δια μέσω του καθετήρα, συγκλίνει σε ένα προκαθορισμένο σημείο εκτός του καθετήρα και στη συνέχεια αποκλίνει. Το σημείο της σύγκλισης είναι περίπου 1-3 mm έξω από τον καθετήρα, ενώ η εγκάρσια διακριτική ικανότητα είναι μέγιστη στη περιοχή

σύγκλισης του φωτός στην οποία η διάμετρος d έχει ελάχιστη τιμή d_0 , και είναι συνήθως μεταξύ 20-40 μm . Το μήκος της εστίασης είναι διπλάσιο του εύρους του *Rayleigh range*, $\pm z_r = \pi(d/2)^2/\lambda$, και ορίζεται σαν την αξονική απόσταση ανάμεσα στην περιοχή εστίασης όπου η διάμετρος αυξάνει κατά $\sqrt{2}$. Η διάμετρος της ακτίνας σε μια ορισμένη αξονική απόσταση (z) από την περιοχή εστίασης, δίδεται από τον τύπο:

$$d = d_0 \sqrt{1 + \left(\frac{z}{z_r}\right)^2}$$

Το μέγεθος του σημείου και επομένως η εγκάρσια διακριτική ικανότητα καθώς και η ποιότητα της εικόνας είναι μικρότερη στις περιοχές της εικόνας που είναι μακριά από το σημείο εστίασης, ενώ και τα αντικείμενα που βρίσκονται μακριά από το σημείο εστίασης μπορεί να εμφανίζονται μεγαλύτερα. Επίσης ο αριθμός των Α-γραμμών μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα της εγκάρσιας διακριτικής ικανότητας. Αν δεν ληφθεί επαρκής αριθμός Α-γραμμών ανά σημείο, τότε μικρά σημεία ή σημεία τα οποία βρίσκονται σε κοντινή απόσταση μεταξύ τους ίσως να μην μπορούν να απεικονιστούν. Η ένταση της εικόνας του OCT επηρεάζεται και από την εστίαση, όσο πιο κοντά στο αντικείμενο προς μελέτη βρίσκεται, τόσο καλύτερη είναι και η ένταση του σήματος.

Δείκτης ανάκλασης είναι η ιδιότητα ενός υλικού που ορίζει την ταχύτητα με την οποία το φως διαπερνάει το υλικό. Καθώς η δέσμη φωτός αναγνωρίζει το όριο ανάμεσα σε δύο ιστούς με διαφορετικές ανακλαστικές ιδιότητες, ένα τμήμα της οπτικής δέσμης ανακλάται και ένα άλλο απορροφάται. Το ποσοστό του ανακλώμενου φωτός και κατά συνέπεια η ένταση του σήματος της OCT, εξαρτάται από το μέγεθος της διαφοράς των δεικτών ανάκλασης των δομών. Για μεγάλες επιφανειακές δομές με διαστάσεις μεγαλύτερες της εγκάρσιας διακριτικής ικανότητας, όπως οι δοκίδες των stent (struts), η ένταση του ανακλώμενου φωτός είναι υψηλότερη όταν το αντικείμενο είναι κάθετο στην διεύθυνση της οπτικής δέσμης. Η αντίθεση επηρεάζει την ποιότητα των εικόνων και σχετίζεται με διαφορές στην ένταση του ανακλώμενου σήματος με αποτέλεσμα να είναι διακριτά τα αντικείμενα μεταξύ τους. Το δυναμικό εύρος είναι η διαφορά ανάμεσα στο μέγιστο και ελάχιστο ανακλώμενο σήμα που μπορεί να ανιχνευτεί από το OCT. Το τυπικό δυναμικό εύρος των συσκευών OCT είναι 30-50

$dB (10^3 - 10^5)$. Λόγω του ότι το δυναμικό εύρος του OCT είναι συνήθως πολύ μεγάλο για να απεικονιστεί σε συμβατικές οθόνες, η ένταση των εικόνων του OCT απεικονίζεται σαν λογαριθμική έκφραση του σήματος. Ο όρος ευαισθησία ή λόγος του σήματος προς τον θόρυβο (*Signal-to-Noise Ratio (SNR)*) αναφέρεται στην μικρότερη τιμή ανάκλασης η οποία μπορεί να ανιχνευθεί από την OCT και είναι πάνω από τα όρια του θορύβου.

Η διεισδυτικότητα είναι το βάθος κατά το οποίο μπορεί η οπτική δέσμη να διεισδύσει μέσα στους ιστούς και έτσι να ληφθεί η αντανάκλαση από το OCT. Καθώς το φως περνά μέσα στους ιστούς, επιβραδύνεται μέσω των μηχανισμών της σκέδασης και της απορρόφησης. Η κύρια μορφή της επιβράδυνσης που εμφανίζεται στα συστήματα OCT, τα οποία έχουν μήκος κύματος $1.3 \mu\text{m}$ είναι η σκέδαση. Σε ιστούς με μεγάλη επιβράδυνση όπως ο λιπώδης ιστός, το φως έχει μικρή διεισδυτικότητα και έτσι η OCT δεν μπορεί να απεικονίσει τους ιστούς πίσω από αυτούς, σε αντίθεση με ιστούς με μεγάλη διεισδυτικότητα όπως το κολλαγόνο. Με βάση αυτά, η διεισδυτικότητα στις αρτηρίες εξαρτάται από τον τύπο του ιστού και κυμαίνεται από $0.1 - 3.0 \text{ mm}$. Σε αντίθεση με το IVUS, η OCT δεν μπορεί να απεικονίσει διαμέσου του αίματος διότι το αίμα επιβραδύνει την οπτική δέσμη πριν αυτή φτάσει στο τοίχωμα της αρτηρίας.

4.1.2. Τεχνική σύγκριση OCT με άλλες ενδοαγγειακές τεχνικές

Προκειμένου να κατανοήσει κανείς το ρόλο της απεικόνισης με OCT στην κλινική πράξη είναι σημαντικό να γίνει η σύγκριση OCT και υπερηχογραφίας. Η ανάλυση των υπερηχογραφικών εικόνων εξαρτάται από την συχνότητα, ή το μήκος κύματος των ηχητικών κυμάτων⁸⁻¹¹. Για κλινικά υπερηχογραφικά συστήματα, οι συχνότητες των ηχητικών κυμάτων καλύπτουν ένα εύρος από $3-40 \text{ MHz}$, με διακριτική ικανότητα $0.1-1\text{mm}$. Η υπερηχογραφία έχει το πλεονέκτημα ότι τα ηχητικά κύματα σε αυτές τις συχνότητες μεταφέρονται άμεσα στους βιολογικούς ιστούς και έτσι είναι δυνατή η λήψη εικόνων ακόμα και σε ιστούς που βρίσκονται βαθιά στο σώμα. Η υπερηχογραφία υψηλών συχνοτήτων, η οποία είναι αντικείμενο έρευνας το τελευταίο διάστημα και εφαρμόζεται στην ενδοαγγειακή απεικόνιση, έχει ανάλυση $15-20\mu\text{m}$ και συχνότητα η οποία μπορεί να φτάνει και τα 100MHz . Τα υψίσυχνα υπερηχογραφικά κύματα επιβραδύνονται στους βιολογικούς ιστούς και η επιβράδυνση είναι ανάλογη της συχνότητας. Έτσι οι υψίσυχοι υπέρηχοι έχουν

περιορισμένο πάχος απεικόνισης το οποίο φτάνει μερικά χιλιοστά. Η συχνότητα του ήχου είναι η πιο σημαντική παράμετρος στην απεικόνιση μέσω υπερήχων διότι είναι δυνατόν να βελτιστοποιήσει την ευκρίνεια μιας εικόνας για μια συγκεκριμένη εφαρμογή, μειώνοντας τη διαπερατότητα αν αυτή δεν είναι απαραίτητη.

Η αξονική ευκρίνεια της OCT, εξαρτάται από το εύρος ζώνης του φωτός. Οι σύγχρονες τεχνολογίες OCT έχουν αξονική ανάλυση 1 μm με 15 μm , περίπου 10 με 100 φορές καλύτερη ανάλυση σε σχέση με τις υπερηχογραφικές εικόνες. Το μειονέκτημα της OCT είναι το φαινόμενο της σκέδασης το οποίο παρουσιάζεται στην πλειοψηφία των ιστών πάνω στους οποίους εστιάζεται το φως.

4.1.3. Καθετήρες για ενδοαγγειακή απεικόνιση με OCT

Οι καθετήρες της ενδοαγγειακής OCT σαρώνουν μια εστιασμένη οπτική ίνα περιφερειακά γύρω από το αγγείο καθώς και στον επιμήκη άξονα του αγγείου χρησιμοποιώντας ένα μηχανικό σύστημα. Ο καθετήρας της OCT αποτελείται από μία περιστροφική οπτική ίνα, στο τελικό τμήμα της οποίας υπάρχει ένας φακός απαραίτητος για την εστίαση της οπτικής ίνας και ένα κάτοπτρο για την κατεύθυνση της ίνας στα τοιχώματα του αγγείου. Η οπτική ακτίνα συνήθως εστιάζεται σε μια απόσταση 1-3 mm από το τέλος του καθετήρα και το ελάχιστο μέγεθος του σημείου είναι 30-40 μm . Βλέποντας την μέσα από τον καθετήρα, η ίνα συγκλίνει προς το σημείο εστίασης και στη συνέχεια αποκλίνει πέρα από αυτό, εξαρτώμενο από το πάχος της εστίασης το οποίο για αυτά τα μικρά σημεία είναι της τάξης του ~1.0 - 2.0 mm. Η εγγύς περιστροφική σύζευξη, η οποία ενώνει τη στατική οπτική ίνα του καθετήρα της OCT, με το περιστροφικό τμήμα του καθετήρα, οδηγείται από έναν μικρό κινητήρα, οποίος τοποθετείται σε ένα σταθερό σύστημα για την αυτόματη απόσυρση. Η περιστροφή μεταφέρεται στο άπω τμήμα του καθετήρα από την ίδια την οπτική ίνα, ή από έναν ευέλικτο οδηγό ο οποίος περιέχει την ίνα. Η ύπαρξη του ευέλικτου οδηγού σταθεροποιεί μηχανικά το σύστημα και επιτρέπει υψηλότερες ταχύτητες περιστροφής. Στους περισσότερους καθετήρες OCT ο οδηγός καθετήρας και το οπτικό σύστημα είναι ενσωματωμένα μέσα σε ένα ενιαίο σύστημα.

Οι καθετήρες με μικρή ταχύτητα απόσυρσης (≤ 2 mm/s), χρησιμοποιούν μπαλόνια χαμηλής πίεσης (0.5 atm) για την απόφραξη του αγγείου. Οι καθετήρες που δεν απαιτούν απόφραξη του αγγείου, χρησιμοποιούν ένα κοντό *monorail rapid-exchange* σύστημα για το οδηγό σύρμα.

4.1.4. Σύστημα καταγραφής IVOCT

Η πηγή του φωτός βρίσκεται στην κεντρική μονάδα της OCT, η οποία και στη συνέχεια δέχεται το ανακλώμενο σήμα από το αγγειακό τοίχωμα μέσω του περιστροφικού τμήματος του καθετήρα. Το λαμβανόμενο σήμα, αναλύεται, επεξεργάζεται και στη συνέχεια αποθηκεύεται σε ψηφιακή μορφή. Οι ρυθμίσεις της κονσόλας καθορίζουν την ταχύτητα περιστροφής και την ταχύτητα απόσυρσης του καθετήρα. Η ταχύτητα περιστροφής καθορίζει το ρυθμό με τις οποίες οι ανεξάρτητες κυκλικές εγκάρσιες εικόνες λαμβάνονται, καθώς και τον αριθμό των Α-γραμμών ανά εικόνα. Είναι σημαντικό η πυκνότητα των Α-γραμμών, να είναι ανάλογη με την επιθυμητή διακριτική ικανότητα, τόσο στον εγκάρσιο όσο και στον επιμήκη άξονα. Επίσης, η ταχύτητα απόσυρσης καθορίζει την συχνότητα της ελικοειδούς σάρωσης ή την απόσταση ανά εικόνα και επομένως την διακριτική ικανότητα για ανασύνθεση στον επιμήκη άξονα.

Τα οπτικά σήματα καταγράφονται στην κονσόλα είτε σε ασπρόμαυρη είτε σε έγχρωμη μορφή. Οι ρυθμίσεις για το βάθος και το δυναμικό εύρος, χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν την χαρτογράφηση και την ποιότητα της εικόνας. Τα δεδομένα αποθηκεύονται με ψηφιακή μορφή DICOM για αναπαραγωγή και ανάλυση.

4.1.5. Τεχνικές λήψης εικόνων

Αποφρακτική τεχνική. Η αποφρακτική τεχνική για την λήψη εικόνων OCT, προϋποθέτει την διακοπή της ροής του αίματος εντός του υπό μελέτη αγγείου, η οποία γίνεται με ήπιο φούσκωμα ενός αποφρακτικού μπαλονιού σε ένα τμήμα του αγγείου εγγύτερα από την υπό μελέτη βλάβη. Κατά τη διάρκεια της απόφραξης διοχετεύεται ένα κρυσταλλοειδές διάλυμα (συνήθως Ringer's lactate) από τις τελικές οπές του καθετήρα-μπαλονιού, με ρυθμό ροής 0.5-1.0ml/s. Η διάρκεια της απόφραξης του αγγείου πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα συμπτώματα του ασθενούς και την σημαντικότητα των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών (διάρκεια QRS, παράταση QT), ενώ η έκχυση είναι ρυθμισμένη να σταματά αυτόματα μετά από 35 δευτερόλεπτα προκειμένου να αποφευχθεί αιμοδυναμική ή ηλεκτρική αστάθεια. Ιδανικά θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένας αυτόματος εγχυτής, έτσι ώστε το διάλυμα να χορηγείται με σταθερή ταχύτητα. Πολλαπλές αποσύρσεις μπορούν να

πραγματοποιηθούν προκειμένου να γίνει επαρκής εκτίμηση της βλάβης. Η αποφρακτική τεχνική έχει τους εξής περιορισμούς. Α) η πιθανή αναντιστοιχία μεγέθους μπαλονιού και μεγέθους αγγείου, μπορεί να οδηγήσει σε μη επαρκή απεικόνιση του αυλού του αγγείου και κατά συνέπεια του αγγειακού τοιχώματος και Β) οι στομιακές και εγγύς βλάβες (<15mm από το στόμιο) δεν μπορούν να απεικονιστούν λόγω της παρουσίας του αποφρακτικού μπαλονιού^{12, 13}

Μη αποφρακτική τεχνική. Η μη αποφρακτική τεχνική, η οποία έχει αναπτυχθεί πιο πρόσφατα δεν προϋποθέτει την απόφραξη του αγγείου με μπαλόνι. Χρησιμοποιείται ένα συμβατικό οδηγό σύρμα το οποίο διαπερνάει την υπό διερεύνηση βλάβη και επιτρέπει την over the wire τοποθέτηση του ενδοστεφανιαίου καθετήρα της OCT. Η απόσυρση του καθετήρα με την μέγιστη δυνατή ταχύτητα, με ταυτόχρονη έκχυση ισοοσμωτικού σκιαγραφικού μέσου του οδηγού καθετήρα, επαρκεί για την άριστη απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος. Το πιο διαδεδομένο πρωτόκολλο έκχυσης χρησιμοποιεί την απευθείας έκχυση σκιαγραφικού χωρίς χρήση αυτόματης αντλίας (Iodixanol 320, Visipaque™, GE Health Care, Ireland) μέσω του οδηγού καθετήρα με ρυθμό έκχυσης 1 cc/s και 3 cc/s, ανάλογα με την απορροή της στεφανιαίας αρτηρίας και ταυτόχρονη εκτίμηση της ποιότητας της εικόνας της OCT. Το σκιαγραφικό επιλέγεται λόγω της χαμηλής αρρυθμιογόνου δράσης του, και λόγω του υψηλού ιξώδους το οποίο είναι απαραίτητο για υπάρξει επαρκής χρόνος καταγραφής. Μεγάλες σειρές περιστατικών έχουν δείξει ότι το αίμα μπορεί να απομακρυνθεί από την αρτηρία κατά την διάρκεια της συλλογής των δεδομένων καταγραφής^{6, 14}. Τεχνικές βελτιώσεις, όπως η OFDI, έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν δραστικά το χρόνο που απαιτείται για τη λήψη των εικόνων, έτσι ώστε μικρές ποσότητες σκιαγραφικού να έχουν επαρκές αποτέλεσμα.

OFDI. Η OCT χρησιμοποιεί την διαθλαστικότητα προκειμένου να πραγματοποιήσει υψηλής ανάλυσης μετρήσεις της αντανάκλασης του φωτός. Για την ανάλυση του σήματος της OCT, χρησιμοποιούμε δύο διαφορετικές μεθόδους τεχνικές ανίχνευσης της διάθλασης. Τα συμβατικά συστήματα OCT, χρησιμοποιούν ένα διαθλασίμετρο με μικρή συνεκτική πηγή φωτός και με καθυστέρηση στη σάρωση αναφοράς. Αυτή η τεχνική είναι γνωστή σαν time-domain OCT (ανάλυση σε κλίμακα χρόνου, TD-OCT). Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν νέα ταχύτερα συστήματα OCT, τα οποία χρησιμοποιούν ένα διαθλασίμετρο με μικρότερο εύρος συχνότητες φάσματος, με

πηγή της οπτικής δέσμης με μεταβαλλόμενη συχνότητα και σταθερή καθυστέρηση αναφοράς. Η μέθοδος αυτή αναφέρεται ως Fourier-domain OCT (ανάλυση του φάσματος συχνοτήτων) ή OFDI (Optical Frequency Domain Imaging)

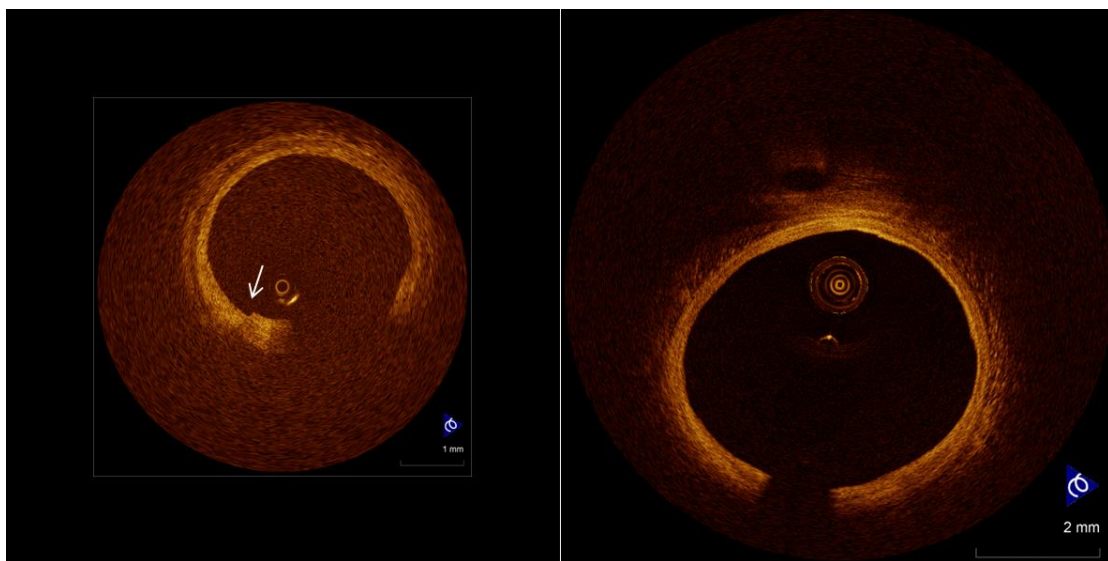
Συγκριτικά με την TD-OCT η OFDI μπορεί να εφαρμοστεί ταχύτερα και μπορεί να απεικονίσει μεγαλύτερο μήκος αγγείου στον ίδιο χρόνο με την TD-OCT, με ταυτόχρονη μείωση του θορύβου (artifacts) . Για παράδειγμα το σύστημα C7-XR FD-OCT από την LightLab, επιτρέπει την απόσυρση με μέγιστη ταχύτητα 25 mm/s και ταχύτητα ανάκτησης 50,000 A-γραμμών/s σε σύγκριση με τις 4.000 A-γραμμές/s με το M2x του συστήματος TD-OCT. Η αυξημένη ταχύτητα επίσης επιτρέπει την καλύτερη ανάλυση επιτρέποντας έναν μεγάλο αριθμό A-γραμμών σε μια μεμονωμένη εικόνα¹⁵⁻¹⁸.

Η τεχνική της ανάκτησης με το OFDI έχει βελτιωθεί και ακολουθεί την μη αποφρακτική μέθοδο που εφαρμόστηκε αρχικά στη TD-OCT. Η χρήση σκιαγραφικού λόγω του μεγάλου ιξώδους εκτοπίζει το αίμα για μια επαρκή περίοδο έτσι ώστε να γίνει καταγραφή των εικόνων. Με βάση το ότι η ανάκτηση των δεδομένων για την OFDI μπορεί να πραγματοποιηθεί με ταχύτητα 25mm/s, είναι δυνατή η απεικόνιση μεγάλων τμημάτων των στεφανιαίων αρτηριών σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα.

Με τη χρήση των συστημάτων monopail OFDI, ο καθετήρας της OCT αρχικά τοποθετείται σε ένα συμβατικό οδηγό σύρμα, στο άπω τμήμα της υπό μελέτη βλάβης. Η αναγνώριση του σημείου έναρξης της απόσυρσης είναι εύκολο, καθώς ο καθετήρας έχει ένα ακτινοσκοπικό σημείο που αναγνωρίζει την ακριβή θέση της οπτικής δέσμης, η οποία είναι 10 mm εγγύτερα του σημείου αυτού. Όταν γίνει η τοποθέτηση του καθετήρα του OCT, και ακολουθήσει η εκτόπιση του αίματος από την έκχυση του σκιαγραφικού, η έναρξη της ανάκτησης των δεδομένων ξεκινάει αυτόματα με την έκχυση σκιαγραφικού μέσω του οδηγού καθετήρα, με ταυτόχρονη ταχύτητα απόσυρσης 5-15mm/sec. Ο ρυθμός έγχυσης του σκιαγραφικού συνήθως είναι 3-4ml/sec για την αριστερή στεφανιαία αρτηρία και 2-3ml/sec για την δεξιά στεφανιαία αρτηρία, ο οποίος μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με το μέγεθος και την απορροή του αγγείου. Η απόσυρση μπορεί να ξεκινήσει είτε αυτόματα μετά την εκτόπιση του αίματος ή χειροκίνητα. Ο ρυθμός ανάκτησης είναι 20mm/s και επιτρέπει την ανάκτηση 200 εγκάρσιων εικόνων (frames) από ένα μήκος 4-5 cm του αγγείου σε 3s χρήση συνολικά 14ml σκιαγραφικού. Αυτό είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα της OFDI για την χρήση της σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, που επιτρέπει την γρήγορη εκτίμηση των stents, την αλληλοεπικάλυψη και αποτρέπει το γεωγραφικό

έλλειμμα. Η ταχύτητα απόσυρσης είναι πολύ μεγάλη για να επιτρέψει την ταυτόχρονη ανάλυση των εικόνων κατά τη διάρκεια της ανάκτησης. Η ανάλυση των εικόνων μπορεί να πραγματοποιηθεί αργότερα μετά την ψηφιακή τους αποθήκευση.

Το μεγαλύτερο προφίλ των καθετήρων OFDI, συγκριτικά με την πρώτη γενιά του ImageWire, έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η OFDI μπορεί να μειονεκτεί στο να διαπεράσει βλάβες που προκαλούν πολύ μεγάλη στένωση, αλλά ταυτόχρονα αποκλείει την έντονη έκκεντρη θέση του οδηγού σύρματος, κάτι που είχε παρατηρηθεί στα συστήματα πρώτης γενιάς. Αυτό οδηγεί σε λιγότερα artifacts και καλύτερη ποιότητα εικόνων (Εικόνα 4.2).



Εικόνα 4.2. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από αγγεία με ήπια πάχυνση του έσω χιτώνα οι οποίες ανακτήθηκαν με (A) TD-OCT (μη αποφρακτική τεχνική) και (B) OFDI. Τα artifacts από συνένωση της εικόνας (βέλος) είναι πιο συχνά στην TD-OCT, ενώ στην OFDI υπάρχει και μεγαλύτερο εύρος απεικόνισης.

4.2. Τεκμηρίωση της ικανότητας της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας για χαρακτηρισμό της πλάκας με βάση ιστολογικές και in vivo μελέτες.

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας είναι η ικανότητα της να χαρακτηρίσει τις αθηρωματικές πλάκες με βάση τα παθολογοανατομικά τους χαρακτηριστικά. Με βάση την παθολογοανατομική ταξινόμηση των στεφανιαίων βλαβών που προτάθηκε από τους Virmani και συνεργάτες¹⁹, γίνεται διάκριση σε δύο κατηγορίες βλαβών: της μη αθηρωματικές βλάβες του έσω χιτώνα και τις εξελισσόμενες αθηρωματικές βλάβες (Πίνακας 1.1). Η πρώτη κατηγορία περιέχει τη διάχυτη πάχυνση του έσω χιτώνα και τα ξανθώματα του έσω χιτώνα, ενώ η δεύτερη κατηγορία αποτελείται από την παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα, το ινωδοαθήρωμα που μπορεί να έχει λεπτή ή παχιά κάψα, και από τις ινοασβεστωμένες πλάκες. Οι πλάκες που χαρακτηρίζονται από μορφολογικά χαρακτηριστικά της δεύτερης κατηγορίας είναι επιρρεπείς σε οξεία θρόμβωση, η οποία μπορεί να συμβεί με ένα από τους ακόλουθους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς: τη ρήξη της πλάκας, τη διάβρωση της πλάκας και τα ασβεστωμένα οζίδια. Η OCT διαθέτει τη δυνατότητα να απεικονίσει όλες τις προαναφερθέντα μορφολογικά χαρακτηριστικά και μπορεί επίσης να απεικονίσει τη θρόμβωση και να κάνει τη διάκριση ανάμεσα σε θρόμβο σύστασης πλούσιας σε ινική ή σε θρόμβο που αποτελείται κυρίως από αιμοπεταλία.

4.2.1. Ποιοτικός χαρακτηρισμός πρώιμων αθηρωματικών βλαβών

Μελέτες οι οποίες έχουν διεξαχθεί σε νεκροτομικά δείγματα από στεφανιαίες αρτηρίες ανθρώπων, καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η OCT έχει τη δυνατότητα απεικόνισης μη αθηροσκληρωτικών βλαβών του έσω χιτώνα, αλλά και τη δυνατότητα πραγματοποίησης ποσοτικών μετρήσεων του πάχους του έσω και του μέσου χιτώνα. Με την υψηλή ανάλυση της OCT είναι εφικτό να ξεπεραστούν οι περιορισμοί του ενδοαγγειακού υπερήχου (IVUS), ο οποίος δε μπορεί να διακρίνει ξεκάθαρα την έσω και μέση στιβάδα του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών, και με αυτό τον τρόπο να αξιολογήσει την πάχυνση του έσω χιτώνα ή τη πιθανή συσσώρευση λίπους στον έσω χιτώνα²⁰. Συνεπώς, η OCT έχει πολύ μεγαλύτερη

ευαισθησία και ειδικότητα από το IVUS για την ανίχνευση του φυσιολογικού αρτηριακού τοιχώματος (91% και 88% έναντι 55% και 79% αντίστοιχα)²¹. Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ OCT και *integrated backscatter* IVUS (IB-IVUS), μιας τεχνικής που χρησιμοποιεί την ανάλυση της κυματομορφής του σήματος του IVUS για ποιοτικό χαρακτηρισμό της πλάκας, χρησιμοποιώντας την ιστολογία ως μέτρο σύγκρισης έχει φανεί ότι παρότι και οι δύο τεχνικές έχουν εξαιρετική ειδικότητα στην ανίχνευση της υπερπλασίας του έσω χιτώνα (100% έναντι 99%), η OCT αποτελεί μια μέθοδο με πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία (86% έναντι 67%)²². Πειράματα σε δείγματα από καρωτίδες κουνελιών έχουν δείξει ότι η OCT έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (80% και 95% αντίστοιχα) για την ανίχνευση βλαβών τύπου Stary III, οι οποίες αντιστοιχούν στα ξανθώματα του έσω χιτώνα²³. Επιπρόσθετα, με τη χρήση της OCT είναι εφικτή η πραγματοποίηση ακριβών μετρήσεων του πάχους του έσω χιτώνα, οι οποίες αντιστοιχούν στις ιστολογικές μετρήσεις με μεγάλη ακρίβεια (μέση διαφορά $0,01 \pm 0,04$ mm, $r=0,98$), ενώ οι μετρήσεις του συνολικού πάχους έσω και μέσου χιτώνα είναι πολύ πιο ακριβείς από τις αντίστοιχες μετρήσεις, οι οποίες πραγματοποιούνται με χρήση IVUS²⁴.

4.2.2. Ποιοτικός χαρακτηρισμός εξελισσόμενων αθηρωματικών βλαβών

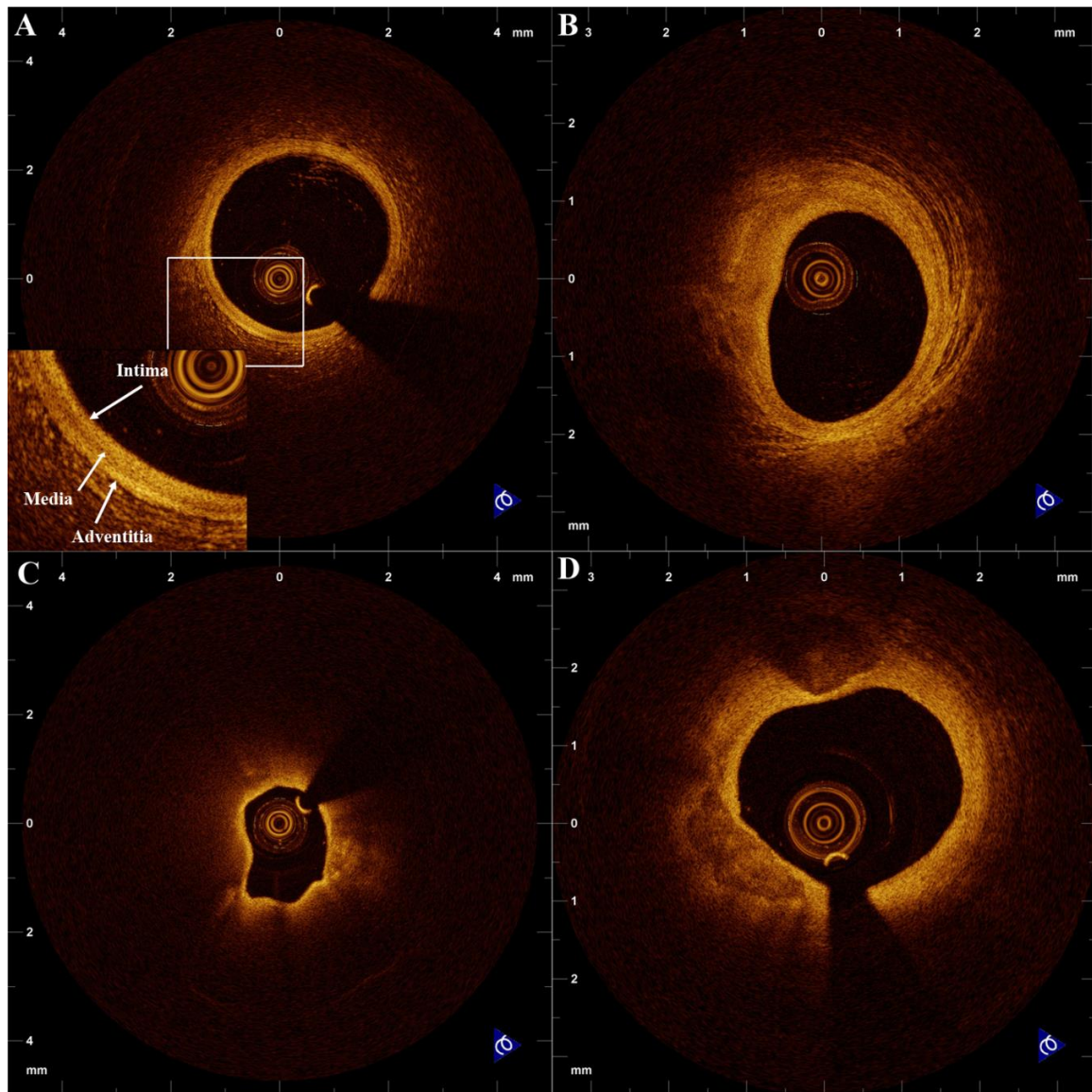
Με την OCT είναι εφικτός ο ποιοτικός χαρακτηρισμός της πλάκας με βάση τη σύσταση της. Η OCT έχει τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της πλάκας με βάση τρεις ιστολογικούς τύπους. Συγκεκριμένα, οι χαρακτήρες της πλάκας που έχουν περιγραφεί με την OCT είναι η ινώδης πλάκα, η ινοασβεστωμένη πλάκα και η πλάκα πλούσια σε λιπίδια. Η ινώδης πλάκα, η οποία αναφέρεται ιστολογικά και ως παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα, αντιστοιχεί σε περιοχή με μεγάλη ένταση σήματος και χαμηλή εξασθένιση του σήματος. Η ινοασβεστωμένη πλάκα, αντιστοιχεί σε περιοχή με χαμηλή ένταση σήματος, χαμηλή εξασθένιση του σήματος με σαφή και απότομα όρια. Αντίθετα, η πλούσια σε λιπίδια πλάκα αντιστοιχεί στην OCT σε περιοχή με χαμηλή ένταση σήματος, υψηλή εξασθένιση του σήματος και ασαφή και διάχυτα όρια²⁵⁻²⁷. Στην Εικόνα 4.3 φαίνονται οι τρεις βασικοί τύποι πλάκας που αναγνωρίζονται από την OCT και η μορφολογία του φυσιολογικού αγγειακού τοιχώματος²⁸.

Η OCT χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στο χαρακτηρισμό της πλάκας (σε σχέση με το ιστολογικό παρασκεύασμα) ενώ έχει

υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας^{3, 27}. Οι κύριες μελέτες οι οποίες έχουν αξιολογήσει την ικανότητα της OCT για χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας σε νεκροτομικά δείγματα ανθρωπίνων στεφανιαίων αρτηριών, χρησιμοποιώντας ως μέτρο σύγκρισης την ιστολογία, αναγράφονται στον Πίνακα 4.1. Σε όλες τις μελέτες φαίνεται ότι η OCT έχει πολύ καλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση ινώδων πλακών και ινοασβεστωμένων πλακών, ωστόσο υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την ικανότητα της OCT να ανιχνεύσει πλάκες με περιεχόμενο πλούσιο σε λιπίδια. Αυτή η διαφορά σε αποτελέσματα που παρατηρείται ανάμεσα στις μελέτες μπορεί να αποδοθεί στη χαμηλή διεισδυτικότητα της OCT που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή απεικόνιση μιας εν τω βάθει συσσώρευσης λιπιδίων, αλλά και στο γεγονός ότι η σύνθεση του νεκρωτικού πυρήνα δεν είναι πάντα η ίδια καθότι υπάρχουν άλλοτε άλλες ποσότητες ασβεστίου, νεκρωτικού υλικού και λιπιδίων²⁹. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία των μελετών οι αποκλίσεις στη διακύμανση τόσο μεταξύ των παρατηρητών, όσο και σε ανεξάρτητες αναλύσεις του ίδιου παρατηρητή (inter-observer and intra-observer variability) για τη μελέτη με OCT ήταν χαμηλές.

Πίνακας 4.1. Ευαισθησία και ειδικότητα της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας για την ανίχνευση ινώδους, πλούσιας σε λιπίδια και ινοασβεστωμένης πλάκας.

	Ινώδης πλάκα		Πλάκα πλούσια σε λιπίδια		Ινοασβεστωμένη πλάκα	
	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Yabushita et al ²⁷	71-79	97-98	90-94	90-92	95-96	97
Manfrini et al ²⁹	83	82	45	83	68	76
Kawasaki et al ²²	98	94	95	98	100	100
Rieber et al ²¹	64	88	77	94	67	97
Kume et al ³⁰	N/A	N/A	77	75	N/A	N/A



Εικόνα 4.3. Χαρακτηρισμός της πλάκας με βάση την OCT. Α. Φυσιολογικό αγγειακό τοίχωμα. Β. Ινώδης πλάκα. Γ. Πλάκα πλούσια σε λιπίδια. Δ. Ινοασβεστωμένη πλάκα. Από Karanasos et al *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2012;5:206-220²⁸

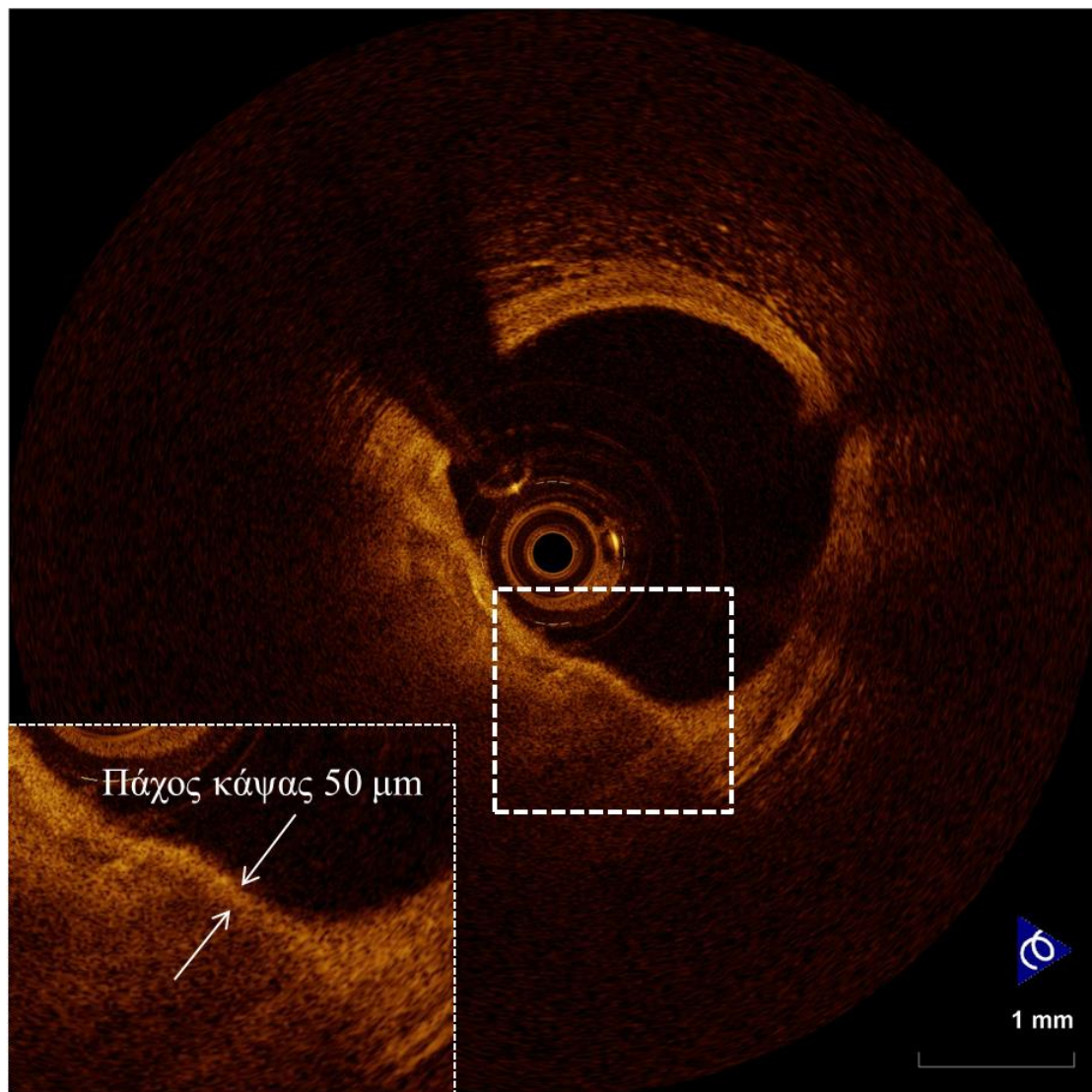
4.2.3. Πραγματοποίηση ποσοτικών μετρήσεων σε χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας

Εκτός από την ικανότητα ποιοτικού χαρακτηρισμού της πλάκας, η OCT μπορεί να πραγματοποιήσει ποσοτικές μετρήσεις συστατικών της πλάκας. Μορφολογικά χαρακτηριστικά όπως είναι το πάχος του έσω και μέσου χιτώνα μπορούν να μετρηθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια από ότι με το IVUS^{31,32}. Παράλληλα, η OCT μπορεί να παρέχει ακριβείς μετρήσεις του πάχους της κάψας πάνω από περιοχή λιπιδικού πυρήνα, με εξαιρετική συσχέτιση με τις ιστολογικές μετρήσεις^{33,34}.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η OCT να έχει πολύ καλή διαγνωστική ισχύ για την ανίχνευση ινοαθηρωμάτων με λεπτή κάψα (Εικόνα 4.4)^{30, 35}. Η μέτρηση του ελαχίστου πάχους κάψας γίνεται πάνω από το σημείο όπου παρατηρείται η ελάχιστη κάψα κατά μήκος της πλάκας ή στο σημείο όπου υπάρχει η μέγιστη επιφάνεια λιπώδους πυρήνα, ή ακόμα και στο σημείο της ρήξης σε πλάκες που έχουν ραγεί^{25, 36}. Έχει επίσης προταθεί η μέτρηση της ινώδους κάψας όχι μόνο σε ένα σημείο, αλλά σε πολλαπλά σημεία κατά μήκος της πλάκας ώστε να υπάρχει ένα πιο αντιπροσωπευτικό πάχος που να παρουσιάζει υψηλή επαναληψιμότητα και να μπορεί να χαρακτηρίζει καλύτερα το σύνολο της πλάκας³⁷. Επιπρόσθετα, με την OCT, μπορούν να γίνουν ημιποσοτικές μετρήσεις του λιπιδικού περιεχόμενου, μέσω της μέτρησης των τεταρτημορίων που καταλαμβάνει ο λιπιδικός πυρήνας σε μια εικόνα διατομής της πλάκας. Ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχει προταθεί ως ενδεικτικό ασταθούς πλάκας είναι η διήθηση της ινώδους κάψας από μακροφάγα. Έχει προταθεί ότι η μέτρηση των τιμών της έντασης του σήματος στην OCT μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση περιοχών της ινώδους κάψας οι οποίες είναι πλούσιες σε μακροφάγα, ωστόσο ο αλγόριθμος που χρησιμοποιείται για αυτή τη διαδικασία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το χειριστή καθότι απαιτεί την κατάλληλη επιλογή της περιοχής που θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση³¹. Πρόσφατα, έχει προταθεί μία νέα απλούστερη ημιποσοτική μέθοδος για τη μέτρηση της διήθησης της ινώδους κάψας από μακροφάγα σε ένα πειραματικό μοντέλο, η οποία θα μπορούσε να τύχει ευρύτερης εφαρμογής³⁸. Τέλος, φαίνεται ότι με τη χρήση της OCT είναι εφικτή η ανίχνευση μικροασβεστώσεων σε περιοχές λιπώδους πυρήνα –ένα μορφολογικό χαρακτηριστικό που έχει φανεί ότι μπορεί να σχετίζεται με αστάθεια της πλάκας-, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση³³.

Με την OCT είναι δυνατή η μέτρηση με μεγάλη ακρίβεια των διαστάσεων του αυλού του αγγείου και του καθορισμού της περιοχής της στένωσης^{32, 39, 40}. Οι μετρήσεις του αυλού με την OCT είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τις ιστολογικές μετρήσεις, κάτι που είναι αναμενόμενο λόγω της συρρίκνωσης των ιστών κατά την προετοιμασία των ιστολογικών τομών. Παράλληλα, οι μετρήσεις των διαστάσεων του αυλού που γίνονται με βάση την OCT είναι μικρότερες σε σχέση με αυτές που γίνονται από το IVUS, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στη μεγαλύτερη ανάλυση της OCT, αλλά και στο μεγαλύτερο μέγεθος του καθετήρα του IVUS το οποίο μπορεί να προκαλέσει προσωρινή αύξηση του αυλού του αγγείου (Dotter effect)³⁹.

Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα της OCT είναι ότι επιτρέπει την ανίχνευση της επιπεπλεγμένης πλάκας, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία θρόμβου. Σε νεκροτομικές μελέτες, η OCT έχει 100% ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση του θρόμβου²⁹, ενώ μπορεί να κάνει τη διάκριση μεταξύ ερυθρού και λευκού θρόμβου⁴¹. Μια *in vivo* μελέτη σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) έδειξε ότι η OCT αποτελεί την καλύτερη απεικονιστική μέθοδο για την ανίχνευση του θρόμβου και της ρήξης της πλάκας, ενώ εικάζεται ότι η OCT μπορεί επίσης να ανιχνεύσει τη διάβρωση της πλάκας⁴². Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι η παρουσία μεγάλης ποσότητας θρόμβου, και ιδιαιτέρως ερυθρού θρόμβου, μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της συχνότητας ρήξης της πλάκας^{3, 43}. Τέλος, μέσω της υψηλής ανάλυσης της OCT, είναι εφικτή η ανίχνευση σπανίων αιτίων ΟΣΣ, όπως είναι τα ασβεστωμένα οζίδια⁴⁴.



Εικόνα 4.4. Ευάλωτη αθηρωματική πλάκα με πάχος κάψας 50 μm.

4.3. Συγκριτική αξιολόγηση με άλλες απεικονιστικές τεχνικές και συνδυασμός απεικονιστικών τεχνικών για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της πλάκας

Η υψηλή ανάλυση της OCT επιτρέπει το λεπτομερή χαρακτηρισμό των μορφολογικών χαρακτηριστικών της επιφάνειας της αθηρωματικής πλάκας· ωστόσο αυτό γίνεται εις βάρος του βάθους απεικόνισης, το οποίο είναι περιορισμένο και δυσχεραίνει την αξιολόγηση των δομών που βρίσκονται σε απόσταση από την επιφάνεια. Με αυτό το δεδομένο, αξίζει να ανασκοπήσουμε τη συγκριτική αξιολόγηση της OCT με άλλες επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για το χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας.

4.3.1. OCT και IVUS

Οι πρώτες μελέτες αξιολόγησης της OCT για χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας πραγματοποιήθηκαν σε σύγκριση με το IVUS, το οποίο την εποχή εκείνη θεωρούταν ως η μέθοδος αναφοράς για την απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας. Μια πιλοτική μελέτη που συνέκρινε την OCT με το IVUS in vivo, ανέδειξε δύο κύρια πλεονεκτήματα της OCT: α) την ικανότητα ακριβούς μέτρησης της ινώδους κάψας, και β) την αξιολόγηση χαρακτηριστικών της πλάκας, τα οποία βρίσκονταν πίσω από ασβεστώσεις κοντά στην επιφάνεια της πλάκας²⁰. Επιπρόσθετα, η OCT μπόρεσε να απεικονίσει τον έσω και τον έξω ελαστικό χιτώνα στην πλειονότητα των περιπτώσεων και διέκρινε περισσότερα περιστατικά με υπερπλασία έσω χιτώνα και πλάκες πλούσιες σε λιπίδια από ότι το IVUS²⁰. Σε νεκροτομικές μελέτες η OCT έχει καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από το IVUS για την ανίχνευση όλων των τύπων πλάκας και ιδίως για την ανίχνευση των πλακών που είναι πλούσιες σε λιπίδια^{21, 22, 30}. Σε περαιτέρω in vivo μελέτες, έχει δειχθεί ότι η OCT πλεονεκτεί του IVUS στο χαρακτηρισμό τόσο σταθερών όσο και επιπλεγμένων πλακών^{42, 45, 46}. Ωστόσο, αν και η χρήση της OCT προσφέρει αυτά τα προτερήματα έναντι του IVUS, υστερεί στο ότι δεν μπορεί να καθορίσει με ακρίβεια το φορτίο της πλάκας και την αναδιαμόρφωση του αγγείου, δυο σημαντικά στοιχεία που καθορίζουν την ευάλωτη πλάκα²⁰.

Ο χαρακτηρισμός της πλάκας με τη μέθοδο της ανάλυσης σήματος ραδιοσυχνότητας (VH-IVUS) και του IB-IVUS χρησιμοποιείται ευρέως για την ταυτοποίηση των συστατικών της πλάκας. Σε in vivo μελέτη για τη σύγκριση της ικανότητας της OCT και του VH-IVUS ως προς την ικανότητα χαρακτηρισμού των συστατικών της πλάκας, παρά την εξαιρετική συμφωνία μεταξύ τους ως προς τον καθορισμό των ασβεστωμένων πλακών, παρατηρήθηκαν μικρές διαφορές, οφειλόμενες στις εγγενείς διαφορές των απεικονιστικών μεθόδων στην ανάλυση και στο βάθος διείσδυσης, καθώς επίσης και στην έλλειψη κοινής ταξινόμησης⁴⁵. Μελέτες που έχουν συγκρίνει την OCT με το VH-IVUS και το IB-IVUS αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας την ιστολογία ως σημείο αναφοράς έχουν δείξει ότι όλες οι τεχνικές έχουν αντίστοιχη ευαισθησία και ειδικότητα για τον χαρακτηρισμό διαφόρων τύπων πλάκας, με την καθεμία από αυτές να περιορίζεται εξαιτίας των ενδογενών αδυναμιών της^{22, 47}. Η συνδυασμένη ωστόσο χρήση OCT και VH-IVUS είχε καλύτερα αποτελέσματα για την κατάταξη των πλακών σε ιστολογικούς τύπους⁴⁷.

Η συνδυασμένη χρήση OCT και VH-IVUS για χαρακτηρισμό της πλάκας έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες κλινικές εφαρμογές, καθότι συνδυάζει την εξαιρετική διακριτική ικανότητα της OCT με το αυξημένο βάθος απεικόνισης που προσφέρει το VH-IVUS⁴⁸. Σε μια πιλοτική μελέτη, ο συνδυασμός OCT και VH-IVUS μπόρεσε να χαρακτηρίσει τις πλάκες ως TCFA με μεγαλύτερη ακρίβεια, συνδυάζοντας τη μέτρηση της ινώδους κάψας με την OCT με τη μέτρηση του μεγέθους του νεκρωτικού πυρήνα που γίνεται με το VH-IVUS⁴⁸. Τα ινοαθηρώματα με λεπτή κάψα όπως ανιχνεύονται από αυτό το συνδυασμό τεχνικών συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα αδιπνονεκτίνης ορού σε άρρενες ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο⁴⁹. Ο συνδυασμός OCT και VH-IVUS χρησιμοποιήθηκε και από άλλη ομάδα ερευνητών για τον ποιοτικό χαρακτηρισμό των πλακών που βρίσκονταν σε εγγύτητα με διχασμούς αγγείων, δείχνοντας ότι οι πλάκες του βρίσκονταν στο εγγύς τμήμα του διχασμού είχαν λεπτότερη ινώδη κάψα και μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λιπιδικό πυρήνα⁵⁰. Επίσης, σε προοπτική μελέτη έχει δειχθεί η ικανότητα της συνδυασμένης χρήσης VH-IVUS και OCT για την αξιολόγηση της εξέλιξης αυτών των πλακών, οι οποίες φαίνεται ότι δεν παρουσιάζουν κάποια σημαντική εξέλιξη στην πλειοψηφία της σε μεσοπρόθεσμη παρακολούθηση 6 μηνών⁵¹.

4.3.2. OCT και θερμογραφία

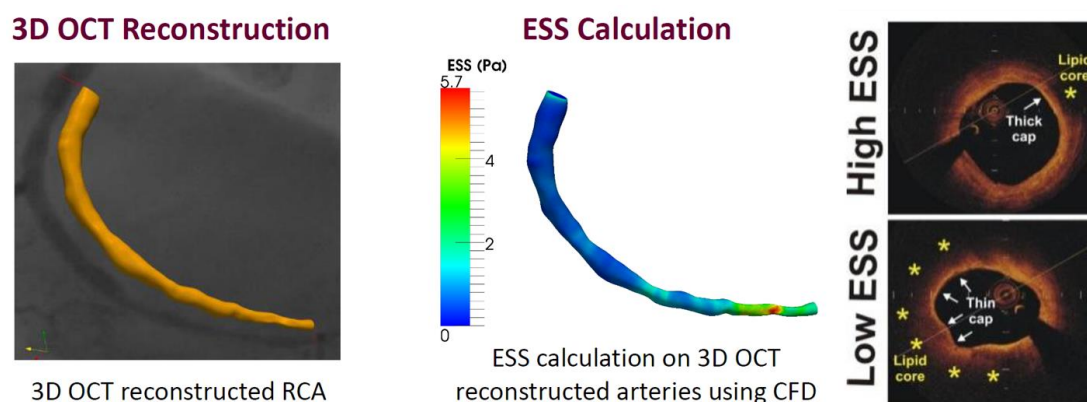
Η **ενδοαγγειακή θερμογραφία** αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την αναγνώριση της αυξημένης φλεγμονώδους κατάστασης της αθηρωματικής πλάκας, που αποτελεί και ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο παράγεται θερμότητα από τις ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες δεν είναι γνωστός, αν και τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν προς την κατεύθυνση του αυξημένου μεταβολισμού των μακροφάγων. Τα μακροφάγα είναι σε περίσσεια στην αθηρωματική πλάκα, στα όρια της κάψας ειδικά πλησίον των ώμων της πλάκας. Υποθέσεις έχουν γίνει σχετικά με τον μηχανισμό παραγωγής θερμότητας, περιλαμβάνοντας την αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα των φλεγμονωδών κυττάρων, την παρουσία της πρωτεΐνης-2 (UCP-2) στα μακροφάγα, την ενδοκύττωση λίπους και μετατροπή στα μακροφάγα. Επιπλέον, η δράση μεταλλοπρωτεϊνών που εκκρίνονται από τα μακροφάγα μπορεί να περιλαμβάνει εξωθερμικές διαδικασίες.

Πολλές τεχνικές είναι διαθέσιμες για την μελέτη της αθηρωμάτωσης των αγγείων. Οι περισσότερες όμως τεχνικές, αναίμακτες ή επεμβατικές, επικεντρώνονται στην μέτρηση της διαμέτρου του αυλού του αγγείου, της στένωσης, του πάχους του τοιχώματος και του όγκου της αθηρωματικής πλάκας. Καμία μέθοδος όμως δεν μπορεί να χαρακτηρίσει με ακρίβεια τα στοιχεία που συνθέτουν την αθηρωματική πλάκα και να αναγνωρίσει τις υψηλού κινδύνου πλάκες, οι οποίες είναι επιρρεπείς σε ρήξη. Στην πρώτη ex-vivo μελέτη ο Casscells και συνεργάτες έδειξαν ότι ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν θερμότητα από τις φλεγμαίνουσες αθηρωματικές πλάκες καρωτίδων 48 ασθενών, που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηριακτομή. Κατόπιν, έγινε θερμομέτρηση των πλακών με έναν θερμίστορα με ακρίβεια $0,1^{\circ}\text{C}$, και το 37% των πλακών είχε σημαντικά θερμότερες περιοχές. Η θερμοκρασία σχετίστηκε θετικά με την συγκέντρωση των κυττάρων και αντιστρόφως ανάλογα με την απόσταση της συνάθροισης των κυττάρων από την επιφάνεια του αυλού. Η πλειονότητα των κυττάρων ήταν μακροφάγα. Επιπλέον, υπέρυθρες εικόνες, που ελήφθησαν με θερμογραφία, έδειξαν την ύπαρξη θερμικής ετερογένειας μέσα στις αθηρωματικές πλάκες⁵².

Παρά τις αυξημένες πληροφορίες που μπορούμε να λάβουμε από αυτό το συνδυασμό τεχνικών, μπορούμε να προσδιορίσουμε μόνο τα μορφολογικά

χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας. Ένας ιδανικός συνδυασμός τεχνικών θα επέτρεπε την ταυτόχρονη μελέτη των μορφολογικών και των λειτουργικών χαρακτηριστικών της πλάκας. Στην Α Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, σχεδιάστηκε και εξελίχθηκε ο πρώτος καθετήρας θερμομέτρησης των στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών, καθώς επίσης πραγματοποιήθηκε και η πρώτη *in vivo* θερμομέτρηση σε ασθενείς κατά τη διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού⁵³⁻⁸⁶. Η ερευνητική μας ομάδα έχει δείξει με τη συνδυασμένη χρήση IVUS και θερμογραφίας, ότι οι πλάκες με θετική αναδιαμόρφωση και οι πλάκες που έχουν υποστεί ρήξη συσχετίζονται με αυξημένη τοπική φλεγμονώδη ενεργοποίηση, όπως αυτή προσδιορίζεται από την αυξημένη θερμική ετερογένεια⁵⁸. Αποτελέσματα που έχουν ανακοινωθεί από το εργαστήριο μας υποδεικνύουν ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά που μπορούν να προσδιοριστούν από την OCT, όπως η λεπτή ινώδης κάψα και η αυξημένη συγκέντρωση μακροφάγων στην περιοχή της ινώδους κάψας, συσχετίζονται και αυτά με αυξημένη θερμοκρασία της πλάκας⁸⁷. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη αλγορίθμων που να επιτρέπουν την ανίχνευση της παραμόρφωσης της πλάκας^{88, 89} ή τον υπολογισμό του shear stress με τη χρήση OCT⁹⁰, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα ιδιαίτερα χρήσιμο συνδυασμό μορφολογικού και λειτουργικού χαρακτηρισμού της πλάκας με τη χρήση ενός μόνο ενδοαγγειακού καθετήρα (Εικόνα 4.5)^{91, 92}.



Εικόνα 4.5. Συνδυασμός απεικόνισης μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας σε δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Συνδυασμός τρισδιάστατης αγγειογραφίας και OCT για χαρτογράφηση του shear stress. Σε περιοχές ελαττωμένου shear stress παρατηρείται μικρότερο μέγεθος λιπιδικού πυρήνα και λεπτή ινώδης κάψα.

Πρόσφατα στην Α Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών αναπτύχθηκε μια νέα μέθοδος αναίμακτης ανίχνευσης θερμικής ετερογένειας η οποία βασίζεται στην ακτινομετρία μικροκυμάτων. Η μέθοδος αυτή η οποία έχει πολύ καλή αναπαραγωγιμότητα, και συσχέτιση με την ενδοαγγειακή θερμογραφία έχει εφαρμοστεί τόσο σε αθηρωματικό πειραματικό μοντέλο όσο και *in vivo* σε καρωτίδες ασθενών με σημαντική καρωτιδική νόσο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή. Η μέθοδος αυτή έχει πολύ καλή συσχέτιση με την OCT καθώς και με τα ιστολογικά, ανοσοϊστοχημικά και υπερηχογραφικά ευρήματα^{53,93}.

4.3.3. OCT και άλλες τεχνικές

Υπάρχουν και άλλες απεικονιστικές τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό της πλάκας και έχουν αξιολογηθεί συγκριτικά με την OCT. Η στεφανιαία αγγειοσκόπηση, η χρήση της οποίας περιορίζεται σε κάποια ερευνητικά κέντρα στην Ιαπωνία, έχει αποδειχτεί λιγότερο αποτελεσματική από την OCT, για τον προσδιορισμό της ραγείσας πλάκας *in vivo*⁴². Σε *in vivo* σύγκριση μεταξύ OCT και αγγειοσκόπησης φάνηκε ότι το χρώμα της πλάκας όπως αυτό φαίνεται στην αγγειοσκόπηση συσχετίζεται ισχυρά με το πάχος της ινώδους κάψας και όχι με το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα⁹⁴.

Τελευταία, γίνεται προσπάθεια για τη χρήση μη επεμβατικών τεχνικών για την απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας, τόσο για τη ποσοτικής μέτρηση της στένωσης, όσο και για το χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας. Η OCT έχει χρησιμοποιηθεί ως μέτρο σύγκρισης για αυτές τις τεχνικές και για να βοηθήσει στον καθορισμό κριτηρίων χαρακτηρισμού της πλάκας με αυτές τις τεχνικές. Συγκεκριμένα, η αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών (MDCT) έχει χρησιμοποιηθεί για το χαρακτηρισμό του τύπου της πλάκας με βάση τη μέτρηση της έντασης και της εξασθένησης σήματος. Σε *ex vivo* μελέτη, η οπτική συνεκτική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό τιμών σήματος MDCT ώστε να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν για τη μορφολογική ταξινόμηση των πλακών⁹⁵. Παράλληλα, *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι ορισμένα χαρακτηριστικά που απεικονίζονται με την MDCT, όπως η θετική αναδιαμόρφωση, η υψηλή απόσβεση σήματος και η δακτυλιοειδής ενίσχυση σήματος συσχετίζονταν με την ύπαρξη ινοαθηρώματος με λεπτή κάψα όπως αυτό ανιχνευόταν από την OCT⁹⁶⁻⁹⁸. Ωστόσο, παρά το ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κάποιων χαρακτηριστικών που ανιχνεύονται από την MDCT με το ινοαθήρωμα με λεπτή

κάψα, όπως ανιχνεύεται από την OCT, η πλήρης διάκριση μεταξύ σταθερής και ραγείσας πλάκας δεν είναι ακόμα πλήρως εφικτή⁹⁹. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αρκετές εικόνες MDCT, οι οποίες αντιστοιχούν σε κάποιο βαθμό με διαφόρους τύπους πλάκας¹⁰⁰⁻¹⁰². Τέλος, η σύγκριση της OCT με την αξονική τομογραφία δυαδικής πηγής (DSCT) έδειξε ότι με την τελευταία είναι εφικτός ο χαρακτηρισμός πλούσιας σε λιπίδια και ινοσβεστωμένης πλάκας, αλλά δεν είναι δυνατή η ανίχνευση του ινοαθηρώματος με λεπτή κάψα¹⁰³. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα έχει γίνει προσπάθεια για χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) για τον χαρακτηρισμό της πλάκας σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, χρησιμοποιώντας την OCT ως σημείο αναφοράς. Παρόλο που η ένταση σήματος στην MRI δε παρουσίασε κάποια συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά της πλάκας, υπήρχε συσχέτιση της έντασης σήματος με την ύπαρξη θρόμβου, όπως ανιχνεύεται με την OCT¹⁰⁴.

4.4. Δεδομένα για τη μορφολογία και τη παθοφυσιολογία της πλάκας

4.4.1. Κλινική εικόνα και μορφολογία πλάκας.

Υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών, οι οποίες χρησιμοποιούν την ικανότητα της OCT να ανιχνεύσει σημαντικά στοιχεία που καθορίζουν την ευάλωτη πλάκα για να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη παθοφυσιολογία και τη φυσική ιστορία της αθηρωμάτωσης. Η παθολογοανατομική εξέταση των στεφανιαίων πλακών οι οποίες προέρχονται από νεκροτομικά δείγματα ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα έχει δείξει ότι η πλειονότητα των πλακών με ρήξη είναι πλάκες μεγάλου μεγέθους με θετική αναδιαμόρφωση, αυξημένη νεοαγγείωση, ελάχιστη ή εστιακή ασβέστωση, μεγάλο λιπιδικό πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα, η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση με μακροφάγα¹⁰⁵. *In vivo* μελέτες με OCT έχουν επιβεβαιώσει ότι οι ένοχες πλάκες ασθενών με ΟΣΣ χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο λιπιδικό περιεχόμενο, μικρότερο πάχος ινώδους κάψας, μεγαλύτερη διήθηση από μακροφάγα, μειωμένη ασβέστωση και αυξημένο ποσοστό ανεύρεσης ρήξης και TCFA^{25, 106, 107}. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου υπήρχε επίσης μεγαλύτερη συχνότητα ανεύρεσης θρόμβου και TCFA και στις μη ένοχες βλάβες σε σύγκριση με ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο^{106, 108}.

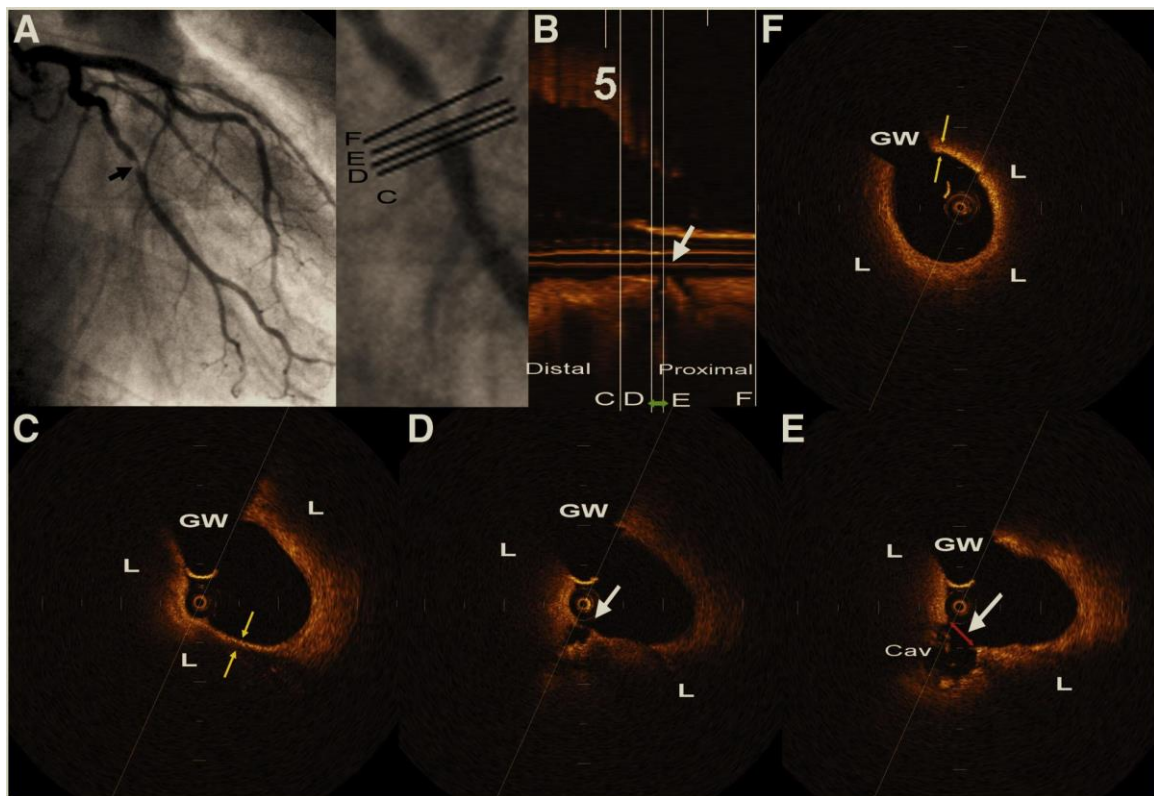
Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των στεφανιαίων αρτηριών φαίνεται ότι συμμετέχουν και στη παθογένεση της αγγειοσυσπαστικής στηθάγχης. Σε μια μελέτη με συμμετοχή ασθενών χωρίς αγγειογραφικά σημαντική στεφανιαία νόσο, οι ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από αγγειοσυσπαστική στηθάγχη, όπως επιβεβαιώθηκε από δοκιμασία πρόκλησης με ακετυλοχολίνη, δεν παρουσίαζαν στοιχεία εναποθέσεων λιπιδίων ή ασβεστίου ενώ είχαν αυξημένη επιφάνεια έσω χιτώνα σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία χωρίς ενδείξεις σπασμού¹⁰⁹. Παράλληλα, απεικόνιση κατά τη διάρκεια του επεισοδίου του σπασμού των στεφανιαίων έχει δείξει τα μορφολογικά χαρακτηριστικά αυτού του φαινομένου τα οποία συνίστανται σε παροδική πάχυνση του έσω-μέσω χιτώνα κατά τη στιγμή του επεισοδίου^{110, 111}, η οποία μπορεί να συνοδεύεται και με παροδική αποκόλληση τους από των έξω χιτώνα¹¹². Σε πρόσφατη μελέτη, που συνέκρινε τις μορφολογικές διαφορές κατά τη διάρκεια του επεισοδίου σπασμού, βρέθηκε ότι οι ασθενείς κατά το επεισόδιο του σπασμού παρουσιάζουν ανώμαλη παρυφή και πάχυνση του έσω

χιτόνα, κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, χωρίς να έχουν σημαντικές διαφορές μετά τη χορήγηση νιτροδών¹¹³.

Επιπρόσθετα, οι μορφολογικές διαφορές των πλακών δεν περιορίζονται μόνο σε ασθενείς με ή χωρίς ΟΣΣ, αλλά υπάρχουν και μεταξύ διαφορετικών κλινικών εκφάνσεων των ΟΣΣ. Σε μία εργασία της ερευνητικής μας ομάδας, η οποία εστίαζε στις μορφολογικές διαφορές των ραγείσων πλακών σε έμφραγμα μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του ST, δείχθηκε ότι οι διαφορές στην κλινική εικόνα οφείλονται σε διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά στις ραγείσες πλάκες¹¹⁴. Συγκεκριμένα, οι ραγείσες πλάκες στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST έχουν μεγαλύτερη λύση της συνέχειας της ινώδους κάψας σε σύγκριση με τις ραγείσες πλάκες ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST (Εικόνα 4.6). Η μεγαλύτερη διαταραχή της συνέχειας της ινώδους κάψας αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη έκθεση της αιματικής ροής στο προθρομβωτικό υλικό της ραγείσας πλάκας. Εκτός, της διαφοράς στη μορφολογία της ρήξης, στις ένοχες βλάβες με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST η ελάχιστη επιφάνεια αυλού στην ένοχη βλάβη ήταν σημαντικά μικρότερη από ό,τι στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST¹¹⁴. Σε άλλη μελέτη στο ίδιο θέμα, βρέθηκε ότι και το μέγεθος της κοιλότητας της ρήξης ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST, ενώ υπήρχαν ενδείξεις για πιθανή σχέση της θέσης της ρήξης σε σχέση με την αιματική ροή και το κλινικό σύνδρομο¹¹⁵. Οι Tanaka και συν. έχουν μελετήσει τις διαφορές στη μορφολογία των ρηχθείσων πλακών σε ΟΣΣ που παρουσιάστηκαν κατά την άσκηση και σε ΟΣΣ που παρουσιάστηκαν κατά την ηρεμία και βρήκαν ότι η ρήξη της πλάκας σε ΟΣΣ έπειτα από άσκηση σχετίζεται με αυξημένο πάχος της ινώδους κάψας, αυξημένη επίπτωση θρόμβου και ότι τις περισσότερες φορές η ρήξη εντοπιζόταν βρισκόταν στον αυχένα της πλάκας¹¹⁶.

Τόσο στην περίπτωση της τελευταίας εργασίας, όσο και στη δικιά μας το πάχος της κάψας ήταν σε αρκετές περιπτώσεις μεγαλύτερο από 65μm, με την πλειοψηφία να βρίσκεται κάτω από 90 μm, θέτοντας ερωτήματα για τον ουδό ταξινόμησης της κάψας ως λεπτής ή ως παχιάς^{114, 116}. Οι Yonetsu και συνεργάτες³⁷ προσπάθησαν να διαχωρίσουν ποιος πρέπει να είναι ο in vivo ουδός για το χαρακτηρισμό της πλάκας ως λεπτής και κατά συνέπεια επιρρεπούς σε ρήξη.

Αναλύοντας περιπτώσεις ασθενών με σταθερή στηθάγχη και οξεία στεφανιαία σύνδρομο με σταθερές και ρηχθείσες πλάκες βρήκαν ότι η ινώδης κάψα ήταν όντως πιο λεπτή στις περιπτώσεις της ρήξης και ότι οι κάψες με ελάχιστο πάχος <80 μm χαρακτήριζαν τις πλάκες που συσχετιζόνταν με ρήξη. Παράλληλα, μετρώντας το πάχος της κάψας σε τακτά διαστήματα κατά μήκος της πλάκας βρήκαν ότι μέσες τιμές <188 μm παρουσίαζαν συσχέτιση με τις ρηχθείσες πλάκες³⁷. Συνοψίζοντας θα πρέπει να έχουμε υπ' όψη ότι οι πλάκες που σχετίζονται με ρήξη in vivo, κατά πάσα πιθανότητα παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές από αυτές που έχουν βρεθεί με την ιστολογία³³, γεγονός που σχετίζεται βέβαια και με τη συρρίκνωση των ιστών κατά τη μονιμοποίηση τους¹¹⁷, οπότε θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στον χαρακτηρισμό μιας πλάκας ως επιρρεπούς σε ρήξη με βάση μια απόλυτη τιμή πάχους.



Εικόνα 4.6. Ρήξη ενόχου πλάκας σε ασθενή με NSTEMI. Είναι εμφανής η σχετικά μικρή διαταραχή της συνέχειας της ινώδους κάψας στο σημείο της ρήξης. Από Toutouzas et al Am Heart J 2011;161(6):1192-1199¹¹⁴.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών της πλάκας όπως αυτά ανιχνεύονται από την OCT με διαφορετικές εκφάνσεις του ίδιου κλινικού συνδρόμου. Σε σύγκριση ανάμεσα στις υποκατηγορίες της ασταθούς

στηθάγχης I, II και III κατά Braunwald, βρέθηκε ότι οι ένοχες βλάβες ασθενών κατηγορίας I είναι οι πλέον στενωτικές, αυτές της κατηγορίας II σχετίζονται με σπασμό στεφανιαίων χωρίς να ανευρίσκεται συχνά θρόμβος, ενώ αυτές της κατηγορίας III συσχετίζονται με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως είναι η ρήξη και η λεπτή ινώδης κάψα¹¹⁸. Συγχρόνως, η μελέτη με OCT ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα έδειξε ότι η απουσία προδρόμων συμπτωμάτων ήταν πιο συχνή σε ασθενείς που δεν ανευρισκόταν ρήξη της ενόχου πλάκας¹¹⁹. Τέλος, σε μη ένοχες βλάβες ασθενών με σταθερή στηθάγχη βρέθηκε ότι οι ασθενείς με διατηρημένη ικανότητα για άσκηση είχαν πιο σταθερές πλάκες, όπως αυτές χαρακτηρίζονται από πιο παχιά ινώδη κάψα και μειωμένη περιεκτικότητα σε λιπίδια με την OCT¹²⁰.

4.4.2. Μορφολογία της πλάκας και κλινικά χαρακτηριστικά

Ένα νέο πεδίο έρευνας για τη μελέτη της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας είναι η ανίχνευση διακριτών μορφολογικών χαρακτηριστικών σε ειδικούς πληθυσμούς. Έχει βρεθεί ότι το φύλο δεν αποτελεί παράγοντα που να σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας, καθώς δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στη μορφολογία της ένοχης πλάκας ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες με στεφανιαία νόσο¹²¹. Ο διαβήτης επίσης, δε φαίνεται να σχετίζεται με τη μορφολογία της πλάκας, δεδομένου ότι τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας είναι παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη¹²². Από την άλλη, η λήψη στατινών φαίνεται ότι συσχετίζεται με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας. Ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνες είχαν ελαττωμένη επίπτωση ρήξης της πλάκας σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν λάβει στατίνη, ενώ στον ίδιο πληθυσμό υπήρχε στατιστική τάση για αυξημένο πάχος κάψας¹²³. Παρομοίως, σε μία προοπτική μελέτη με επαναληπτική εξέταση με OCT σε 3 μήνες, η θεραπεία με στατίνες συσχετίστηκε με αύξηση του πάχους της ινώδους κάψας στην ένοχη βλάβη ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο, μια επίδραση που παρατηρήθηκε στις πλάκες οι οποίες είχαν λεπτή ινώδη κάψα στην αρχική εξέταση, αλλά όχι σε πλάκες με παχιά ινώδη κάψα^{124, 125}.

4.4.3 Εντόπιση στο στεφανιαίο δέντρο των ευάλωτων πλακών

Η χρήση της OCT μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση πλακών υψηλού κινδύνου. Είναι γνωστό ότι η πλειοψηφία των ΟΣΣ προκαλείται από πλάκες που βρίσκονται σε μικρή απόσταση από τα στόμια των στεφανιαίων¹²⁶. Νεκροτομικές μελέτες με χρήση OCT και ιστολογίας, έδειξαν ότι το 70% από τα 30 TCFA που βρέθηκαν σε 108 μεγάλες επικάρδιες αρτηρίες ήταν εντοπισμένα στα πρώτα 30 mm, ενώ η συχνότητα εμφάνισης TCFA μετά τα πρώτα 30 mm ήταν χαμηλότερη³⁵. Μια in vivo τρι-αγγειακή μελέτη με χρήση OCT σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και ΟΣΣ έδειξε ότι 76% των TCFA που βρέθηκαν στον αριστερό πρόσθιο κατιόντα (LAD) ήταν εντοπισμένα στα πρώτα 30 mm από το στόμιο του LAD, ενώ στις υπόλοιπες αρτηρίες τα TCFA ήταν ομοιόμορφα κατανεμημένα καθ' όλη την έκταση των αγγείων¹²⁷. Στην ίδια μελέτη, η κατανομή των TCFA ήταν αντίστοιχη στα ένοχα τμήματα και στα μη ένοχα τμήματα¹²⁷. Επίσης, η μελέτη με OCT των ενόχων βλαβών σε ασθενείς με ΟΣΣ έδειξε ότι τα TCFA των ενόχων βλαβών ήταν εντοπισμένα στο εγγύς τμήμα του LAD, ενώ η κατανομή των TCFA στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία ήταν ομοιόμορφη¹²⁸. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών συνάδουν με αποτελέσματα από μελέτες από τη δική μας κλινική, όπου δείξαμε ότι οι ένοχες βλάβες σε ασθενείς με ΟΣΣ, οι οποίες ήταν εντοπισμένες στο εγγύς τμήμα της αρτηρίας, είχαν λεπτότερη ινώδη κάψα και είχαν αυξημένη επίπτωση ρήξης της πλάκας¹²⁹. Επίσης, η απόσταση από την έκφυση του αγγείου ήταν χαμηλότερη για τις ένοχες πλάκες με ρήξη σε σχέση με αυτές χωρίς ρήξη, μια διαφορά που ήταν εμφανής στον πρόσθιο κατιόντα και στην περισπώμενη. Σχεδόν το 70% των ενόχων πλακών βρισκόταν στα εγγύς 30mm των στεφανιαίων αρτηριών, ενώ όταν υπήρχε απόσταση από την έκφυση των στεφανιαίων <30mm υπήρχε σχεδόν 70% ευαισθησία και ειδικότητα για την ύπαρξη ρήξης, όπως ανιχνεύεται από την OCT¹²⁹.

4.4.4. Δείκτες φλεγμονής και μορφολογία πλάκας

Η OCT χρησιμοποιείται επίσης και για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της μορφολογίας της πλάκας και των δεικτών φλεγμονής. Οι Raffel et al εξέτασαν τη σχέση των μορφολογικών χαρακτηριστικών της ένοχης βλάβης, όπως το πάχος της ινώδους κάψας και τη διήθηση από μακροφάγα, με έναν δείκτη φλεγμονής, όπως είναι ο αριθμός των λευκοκυττάρων (WBCs)¹³⁰. Οι ένοχες βλάβες με χαρακτηριστικά

υψηλού κινδύνου, όπως λεπτή ινώδης κάψα και υψηλή περιεκτικότητα σε μακροφάγα συσχετίστηκαν με συστηματική φλεγμονή, όπως προέκυψε από τον αριθμό των λευκοκυττάρων. Επιπλέον, η υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP), ένας δείκτης συστηματικής φλεγμονής, έχει συσχετιστεί με παρουσία ενόχων πλακών που χαρακτηρίζονται από μορφολογία υψηλού κινδύνου. Σε μια σειρά από μελέτες, ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα (TCFA) είχαν αυξημένα επίπεδα hs-CRP σε σχέση με ασθενείς χωρίς TCFA^{128, 131, 132}. Η hs-CRP έχει επίσης προταθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της παρουσίας πολλαπλών TCFA στο στεφανιαίο δέντρο¹⁰⁶.

Επιπλέον, σε μια μελέτη που προσπάθησε να προσδιορίσει τη συσχέτιση διαφόρων φλεγμονωδών βιοδεικτών με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ένοχης βλάβης ασθενών με στεφανιαία νόσο, τιμή hs-CRP μεγαλύτερη από 1.66 mg/L ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ύπαρξης TCFA, με ευαισθησία 96% και ειδικότητα 90% στην ανάλυση της καμπύλης ROC¹³². Στην ίδια μελέτη, τα επίπεδα πλάσματος της hs-CRP, καθώς επίσης και άλλων φλεγμονωδών δεικτών (ιντερλευκίνη-18, παράγοντας νέκρωσης όγκων α , και αριθμός λευκοκυττάρων) είχαν μια στατιστικά σημαντική ανάστροφη γραμμική συσχέτιση με το πάχος της ινώδους κάψας (λογάριθμος του πάχους κάψας) και επίσης υπήρχε μία στατιστική τάση για υψηλότερα επίπεδα πλάσματος με την αύξηση του λιπιδικού περιεχομένου της πλάκας (όπως αυτό ορίζεται από το μέγιστο αριθμό τεταρτημορίων που καταλαμβάνει ο λιπιδικός πυρήνας στην εικόνα διατομής). Ωστόσο, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων όλων των βιοδεικτών και της συχνότητας ανεύρεσης θρόμβου και ασβεστίου, ενώ μόνο τα επίπεδα της hs-CRP και ο αριθμός των λευκοκυττάρων παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά συσχέτιση με την επίπτωση της ρήξης της πλάκας.

Αντιθέτως, σε μια μελέτη με εξέταση 3 αγγείων με συνδυασμένη χρήση OCT και VH-IVUS σε άρρενες ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του TCFA και των επιπέδων πλάσματος hs-CRP ή interleukin 6⁴⁹. Ωστόσο, η επίπτωση των TCFA είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με τη συγκέντρωση πλάσματος της αδιπονεκτίνης⁴⁹. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με μορφολογία TCFA στα στεφανιαία τους είχαν χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σε σχέση με ασθενείς χωρίς TCFA, ενώ και οι ασθενείς με μορφολογία σε >1 αγγεία είχαν σε

στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού σε σχέση με ασθενείς που είχαν TCFA σε ένα μόνο αγγείο. Επιπρόσθετα, η ρήξη της πλάκας, όπως αυτή ανιχνεύεται από την OCT σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, βρέθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα φρακταλκίνης πλάσματος, μιας χυμοκίνης, και αυξημένους πληθυσμούς φλεγμονωδών κυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα της, τον CX3CR1¹³³. Όλα τα προαναφερθέντα ευρήματα συνολικά δίνουν έμφαση στη συσχέτιση της συστηματικής φλεγμονής με την παρουσία ευάλωτων πλακών στα στεφανιαία, όπως αυτή ανιχνεύεται με την OCT, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, διότι οι παρατηρήσεις έχουν γίνει σε μικρά πληθυσμιακά δείγματα και δεν έχουν αξιολογηθεί σε προοπτικές μελέτες.

Πρόσφατα, εξετάστηκε η σχέση που έχουν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα τα οποία προκαλούνται από διάβρωση της πλάκας με τα επίπεδα ενός συστηματικού δείκτη φλεγμονής, της μυελοϋπεροξειδάσης¹³⁴. Σε ασθενείς με διάβρωση της πλάκας ανιχνεύτηκαν υψηλά επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης ορού σε σχέση με ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οφειλόμενο σε ρήξη της πλάκας όπως ανιχνεύτηκε από την OCT, ενώ δεν υπήρχε διαφορά σε άλλους δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP. Επιπρόσθετα, σε ιστολογική μελέτη θρόμβων από θυμάτα αιφνιδίου θανάτου, η πυκνότητα κυττάρων θετικών σε ανοσοϊστοχημική χρώση μυελοϋπεροξειδάσης ήταν πολύ μεγαλύτερη σε θρομβώσεις που προκλήθηκαν από διάβρωση της πλάκας, σε σχέση με θρομβώσεις που προκλήθηκαν από ρήξη της πλάκας.

4.4.5. Αξιολόγηση της εξέλιξης των μη ενόχων πλακών

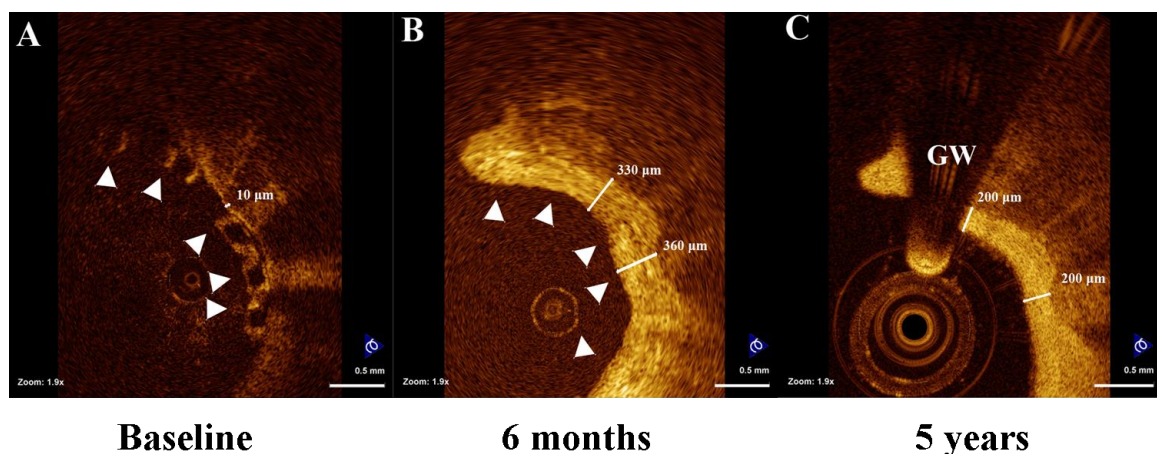
Ένας κύριος απώτερος στόχος της επεμβατικής απεικόνισης της πλάκας είναι η ταυτοποίηση των πλακών που παρουσιάζουν υψηλή πιθανότητα να προκαλέσουν κάποιο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στο μέλλον. Γνωρίζουμε σήμερα ότι οι πλάκες που παρουσιάζουν μεγάλη στένωση δεν είναι απαραίτητα οι πλάκες, οι οποίες είναι οι πλέον επιρρεπείς σε ρήξη και επακόλουθη θρόμβωση. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, νεκροτομικές μελέτες έχουν αναδείξει τα διακριτά μορφολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη ρήξη της πλάκας και τη θρόμβωση. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνουν τη θετική αναδιαμόρφωση, το μεγάλο μέγεθος της πλάκας με ύπαρξη μεγάλου νεκρωτικού πυρήνα, τη λεπτή ινώδη κάψα, τη διήθηση της κάψας από φλεγμονώδη κύτταρα, την απουσία σημαντικής ασβέστωσης

και την αυξημένη νεοαγγείωση. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τη φυσική ιστορία αυτών των πλακών. Αγγειογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες με σύμπλοκη αγγειογραφική μορφολογία, που έχουν συσχετιστεί με ρήξη της πλάκας και λεπτή ινώδη κάψα στη μελέτη με OCT¹³⁵, σχετίζονται με εξέλιξη της μη-ένοχης βλάβης^{136, 137}. Ωστόσο, υπάρχει η ανάγκη για προοπτικές μελέτες επεμβατικής απεικόνισης, οι οποίες θα διερευνήσουν τη φυσική ιστορία της αθηρωμάτωσης και θα μας δώσουν πληροφορίες για το ποιες είναι οι πλάκες που μπορεί να προκαλέσουν κάποιο ΟΣΣ στο μέλλον.

Η μελέτη PROSPECT ήταν η πρώτη μεγάλη μελέτη που χρησιμοποίησε επεμβατική απεικόνιση με VH-IVUS για να εξερευνήσει τη φυσική ιστορία των μη ενόχων πλακών σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα¹³⁸. Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι μη ένοχες βλάβες έχουν σχεδόν την ίδια πιθανότητα να είναι υπαίτιες για κάποιο σύμβαμα κατά την παρακολούθηση με τις ένοχες βλάβες. Οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εκδήλωσης καρδιαγγειακού συμβάντος κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στις μη-ένοχες βλάβες ήταν ποσοτικοί, όπως ο βαθμός στένωσης και το μέγεθος της πλάκας, αλλά για πρώτη φορά βρέθηκε ότι και ένας ποιοτικός παράγοντας σχετίζεται με την εξέλιξη των μη ενόχων βλαβών. Πράγματι, ανεξάρτητος παράγοντας ήταν και η παρουσία TCFA όπως αυτό προσδιορίζεται από το VH-IVUS, καταδεικνύοντας κατά αυτόν τον τρόπο τη συσχέτιση της μορφολογίας της πλάκας με την κλινική έκβαση. Η μελέτη PROSPECT εμφάνισε θετικά μηνύματα, παρά τους περιορισμούς του VH-IVUS, μιας τεχνικής που δεν μπορεί να αναγνωρίσει βασικά στοιχεία της ευάλωτης πλάκας, όπως τη λεπτή ινώδη κάψα. Αντιθέτως, η OCT έχει τη δυνατότητα χαρακτηρισμού της πλάκας¹³⁹, καθώς διακρίνει τη λεπτή ινώδη κάψα, τις πλούσιες σε λιπίδια πλάκες, τη διήθηση της κάψας από μακροφάγα και πλάκες με εστιακή επιφανειακή ασβέστωση³. Επιπρόσθετα, η καλύτερη ικανότητα της OCT για ανίχνευση της ρήξης της κάψας και του θρόμβου θα μπορούσε να δώσει απαντήσεις σε ερωτήματα για τη φυσική ιστορία της ραγείσας πλάκας και για το ρόλο του θρόμβου στην εξέλιξη των βλαβών. Πράγματι, σε πρόσφατη μικρή προοπτική μελέτη αξιολογήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στα χαρακτηριστικά της πλάκας, όπως αυτά αναγνωρίζονται από την OCT και την αγγειογραφική εξέλιξη των μη ενόχων βλαβών σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική¹⁴⁰. Η ύπαρξη ινοαθηρώματος με λεπτή κάψα, καθώς και η έντονη παρουσία νεοαγγείωσης στην αθηρωματική πλάκα είχαν ανεξάρτητη συσχέτιση με την αγγειογραφική εξέλιξη των μη ενόχων βλαβών¹⁴⁰.

Συνεπώς, η πραγματοποίηση μιας προοπτικής μελέτης απεικόνισης με χρήση OCT ή συνδυασμένη χρήση VH-IVUS και OCT για την αξιολόγηση της μορφολογίας της πλάκας θα είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας της αθηρωμάτωσης.

Εκτός από τις μελέτες φυσικής ιστορίας, η OCT μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση ευάλωτων πλακών σε μελέτες προφυλακτικής τοποθέτησης stent. Η μελέτη SECRET-1^{141, 142} έχει τυχαιοποιήσει ασθενείς με πλάκες χωρίς αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις με ευάλωτη μορφολογία όπως αυτή ανιχνεύεται από τη συνδυασμένη χρήση VH-IVUS και OCT (λεπτή ινώδης κάψα στη μελέτη με OCT και μεγάλο φορτίο πλάκας και ποσοστό νεκρωτικού πυρήνα στη μελέτη με VH-IVUS) σε φαρμακευτική αγωγή ή σε τοποθέτηση ενός ειδικού stent που έχει σχεδιαστεί για να καλύπτει ευάλωτες πλάκες. Τα βιοαπορροφήσιμα stent έχουν επίσης προταθεί ως μέσο τοπικής θεραπείας για τη σταθεροποίηση ευάλωτων πλακών, καθώς όπως απεικονίζεται με την OCT, μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη ενός προστατευτικού στρώματος ιστού πάνω από την υποκείμενη πλάκα (Εικόνα 11)¹⁴³. Παράλληλα, η ανάπτυξη νέων stent ειδικών για την αντιμετώπιση των ευάλωτων πλακών στοχεύοντας στην αντιμετώπιση της νεοαγγείωσης¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ απαιτεί εκτίμηση της πλάκας πριν την επέμβαση, και κατά την περίοδο παρακολούθησης, ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση της επέμβασης.



Εικόνα 4.7. Μακροχρόνια αποτελέσματα μετά από εμφύτευση βιοαπορροφήσιμης ενδοπρόθεσης. Υπάρχει μια σταδιακή βιοαπορρόφηση των δοκίδων της ενδοπρόθεσης καθώς και ανάπτυξη ενός ομοιογενούς στρώματος ιστού πάνω από την υποκείμενη ασβεστωμένη πλάκα. Από Karanasos et al *Circulation* 2012;126:e89-91¹⁴³.

4.5. Μελλοντικές προοπτικές

4.5.1. Συστήματα αυτόματης ανίχνευσης ορίων αυλού

Η μέθοδος της OCT επιτρέπει την *in vivo* απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων με πλάγια ευκρίνεια 15 μm και αξονική ευκρίνεια 25 μm σε αντίθεση με το IVUS το οποίο έχει πλάγια ευκρίνεια 120 μm και αξονική ευκρίνεια 80 μm . Η μοναδική υψηλή ανάλυση του OCT επιτρέπει την ανάλυση της δομής του αγγείου με μεγάλη λεπτομέρεια. Η ακρίβεια των μετρήσεων του OCT έχει επικυρωθεί σε πτωματικές ανθρώπινες στεφανιαίες αρτηρίες και έχει διαπιστωθεί πολύ καλή συσχέτιση της ιστομορφομετρίας⁴¹. Παρόλα αυτά συγκριτικά με *ex vivo* μελέτες η ποιοτική ανάλυση της *in vivo* ενδοστεφανιαίας απεικόνισης είναι πιο πολύπλοκη λόγω της παρουσίας αιματικής ροής καθώς και κινητικών παρασίτων από την κίνηση της καρδιάς. Επίσης η συλλογή των δεδομένων κατά την διάρκεια της μηχανικής απόσυρσης του καθετήρα *in vivo*, είναι πολύ μεγαλύτερη από την απεικόνιση τοπικών επιλεγμένων εγκάρσιων τμημάτων όπως αυτή πραγματοποιείται σε παθολογοανατομικές μελέτες. Η απόσυρση κατά μήκος της περιοχής ενδιαφέροντος είναι απαραίτητη προκειμένου να απεικονιστεί η τρισδιάστατη μορφολογία της στεφανιαίας αρτηρίας. Η ποσοτική ανάλυση των δεδομένων της OCT γίνεται χειροκίνητα με την διαδικασία της οριοθέτησης των διαφόρων τμημάτων προς μέτρηση (tracing), μια διαδικασία η οποία πρέπει να γίνεται σε κάθε εγκάρσια διατομή, και είναι χρονοβόρος (frame-based method). Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί συστήματα με αυτοματοποιημένη διαδικασία ποιοτικής ανάλυσης των δεδομένων από την OCT.

Η νέα αυτή τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί για την πραγματοποίηση μορφομετρικών μετρήσεων σε στεφανιαίες αρτηρίες τόσο *ex vivo* όσο και *in vivo*. Σε *ex vivo* μελέτες σε πτωματικές στεφανιαίες αρτηρίες οι απόλυτες και σχετικές διαφορές από τις μετρήσεις δύο ανεξάρτητων αναλυτών ήταν ελάχιστη (0.02 mm^2) με πολύ καλή συσχέτιση των τιμών τόσο για τον αυλό του αγγείου όσο και για τις μετρήσεις των stent και του νέου έσω χιτώνα. Ομοίως, οι *in vivo* μελέτες έδειξαν πολύ καλή συσχέτιση με τις αντίστοιχες μετρήσεις των ερευνητών με πολύ μικρή διαφορά των απόλυτων και σχετικών μετρήσεων (0.11 mm^2)¹⁴⁷.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί τεχνικές για πλήρη αυτοματοποιημένη εφαρμογή ποσοτικών μετρήσεων κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας εικόνων με το

OCT. Η εφαρμογή βασίζεται στα εξής πέντε στάδια. 1. Την προεπεξεργασία κατά την οποία κάθε εικόνα OCT επεξεργάζεται έτσι ώστε να απομακρυνθούν ο θόρυβος και τα κενά στην απεικόνιση και να προσαρμοστεί η αντίθεση για την ομαλοποίηση της απεικόνισης. Η διαδικασία αυτή γίνεται με την βοήθεια φίλτρων και χρησιμοποιώντας διαφορετικούς σχετικούς ουδούς. 2. Την αναγνώριση των ορίων των εικόνων, η οποία και αυτή γίνεται με την χρήση ειδικού λογισμικού (φίλτρου). Η τελική διαγράμμιση των ορίων του αυλού είναι αποτέλεσμα των προσεκτικά επιλεγμένων ορίων τα οποία τοποθετούνται στην περιοχή των ορίων αυλού και έσω χιτώνα. Ο ουδός των συγκεκριμένων φίλτρων (Canny filter) βελτιστοποιούνται με την χρήση ειδικού αλγόριθμου. 3. την επιλογή των ορίων του αυλού. Η προηγούμενη διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη εκτίμηση μερικών ορίων αυλού –έσω χιτώνα κυρίως λόγω artifacts από τον καθετήρα. Η πλειοψηφία αυτών των λανθασμένων ορίων αναγνωρίζονται από 2 παραμέτρους: Η γωνία ανάμεσα στην ορθογώνια κλίση της βασική γραμμή της εικόνας και της γραμμής που ενώνει το κέντρο του καθετήρα, καθώς και το μήκος της άκρης του frame πρέπει να είναι μικρότερα από ένα συγκεκριμένο όριο. Η τελική διαγράμμιση του αυλού είναι ο βέλτιστος συνδυασμός του αποτελέσματος αυτής της διαδικασίας. Για όλες τους πιθανούς συνδυασμούς χρησιμοποιείται ένα ποιοτικό σκορ και με βάση αυτό απεικονίζεται η διαγράμμιση του αυλού.

Στην συνέχεια ακολουθεί περαιτέρω επεξεργασία προκειμένου να επιλυθούν ανακρίβειες της πρώτης φάσης (θόρυβος, κλάδοι αγγείων κ.τ.λ.) η οποία βασίζεται στη διόρθωση και ομαλοποίηση του περιγράμματος, στην περαιτέρω αναγνώριση και επεξεργασία των πλαγίων κλάδων, και στην αντικατάσταση των εσφαλμένων περιγραμμάτων κατά τη διάρκεια της τριδιάστατης ανασύνθεσης¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

4.5.2. Τριδιάστατη απεικόνιση αγγείων

Η δεύτερης γενιάς OCT (OFDI)¹⁵¹ η οποία αναπτύχθηκε πρόσφατα προσπαθεί επιλύει το πρόβλημα με το ανακτά τα δεδομένα με πολύ μεγαλύτερη ταχύτητα. Σε συνδυασμό με μικρές μη αποφρακτικές εκχύσεις σκιαγραφικού και γρήγορη απόσυρση της οπτικής ίνας επιτρέπει την τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση συστατικών μεγάλων τμημάτων τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους^{151, 152}. Επίσης, η τριδιάστατη απεικόνιση βρίσκει ιδιαίτερη εφαρμογή σε περιπτώσεις περίπλοκης ανατομίας των στεφανιαίων όπως είναι οι βλάβες διχασμού. Πράγματι, σε

αυτές τις περιπτώσεις είναι δυνατό να απεικονιστεί με λεπτομέρεια η ανατομία της περιοχής και να μελετηθούν οι μηχανισμοί της μεταβολής του αγγείου σε περίπτωση αγγειοπλαστικής¹⁵³⁻¹⁵⁵. Κατά συνέπεια, αυτή η ανασύνθεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για την καθοδήγηση στεφανιαίων επεμβάσεων σε βλάβες διχασμών¹⁵⁶. Μια ιδιαίτερη εφαρμογή αυτής της τεχνικής είναι η μέτρηση του στομίου του πλευρικού κλάδου μετά από τριδιάστατη ανασύνθεση εικόνων OCT οι οποίες λαμβάνονται από τον κύριο κλάδο^{157, 158}. Τέλος, ένα σημαντικό πεδίο είναι η τριδιάστατη ανασύνθεση που δημιουργείται από συγχώνευση εικόνων OCT και τριδιάστατης αγγειογραφίας ή αξονικής τομογραφίας η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βάση για τον υπολογισμό ρεολογικών μεταβλητών, όπως η διατμητική τάση και μπορούν να ερευνηθούν ως προς το ρόλο τους στην απάντηση του αγγείου μετά από εμφύτευση βιοαπορροφήσιμων στεντ^{159, 160}.

4.5.3. Άλλες μελλοντικές προοπτικές (Doppler, PS-OCT, OCT ελαστογραφία, micro OCT)

Η OCT είναι μια μέθοδος που εξελίσσεται ταχύτατα και είναι πολύ πιθανό στο σύντομο μέλλον να δούμε σημαντικές εξελίξεις σε δύο τομείς. Οι κλινικές εφαρμογές της είναι πολύ πιθανόν να επεκταθούν, όπως για παράδειγμα στην εκτίμηση του νέου έσω χιτώνα¹⁶¹⁻¹⁶³, στην πνευμονική υπέρταση¹⁶⁴ και σε εκτίμηση των αγγείων σε μεταμοσχευτικές καταστάσεις¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Επίσης πολλές τεχνολογικές εξελίξεις είναι υπό διερεύνηση και αναμένεται να βελτιώσουν τους χρόνους ανάκτησης των δεδομένων και την ποιότητα των εικόνων. Η τεχνολογία της OCT βασισμένη στην ανάλυση το φάσμα των συχνοτήτων (OFDI) έχει αναπτυχθεί με 100.000 αξονικές σαρώσεις ανά δευτερόλεπτο για απεικόνιση ιστών σε μικρά πειραματικά μοντέλα, και ταχύτητες ανάκτησης μεγαλύτερη από 1 εκατομμύριο σαρώσεις το δευτερόλεπτο¹⁶⁸. Οι μελλοντικές εμπορικά διαθέσιμες συσκευές OCT αναμένεται να τετραπλασιάσουν το ρυθμό σάρωσης έως και 100,000 με 200,000 αξονικές σαρώσεις το δευτερόλεπτο¹⁶⁹. Η ενδοαγγειακή απεικόνιση προϋποθέτει τη μηχανική περιστροφή του οπτικού καθετήρα προκειμένου να παραχθούν οι Β γραμμές (scans) κάτι που σημαίνει ότι πιθανότατα ο μέγιστος αριθμός των στιγμιότυπων μπορεί να περιοριστεί από τη μηχανική κίνηση του καθετήρα. Οι σύγχρονες OCT καθετήρες απεικονίζουν 100 στιγμιότυπα ανά δευτερόλεπτο που

αντιστοιχούν σε 6000 στροφές ανά λεπτό. Είναι εφικτή η αύξηση της συστροφής του καθετήρα στο οκταπλάσιο και η δημιουργία ταχυτήτων απεικόνισης περίπου 200 στιγμιότυπων/s. Αυτό θα επιτρέψει γρηγορότερη απόσυρση, απεικόνιση μεγαλύτερων τμημάτων των αρτηριών και μείωση του χρόνου της διαδικασίας.

Στις μέρες μας αρκετές νέες λειτουργικές τεχνικές της OCT βρίσκονται υπό μελέτη. Η ελαστογραφία έχει χρησιμοποιηθεί στο IVUS και πλέον ανάλογες τεχνικές αναπτύσσονται για την OCT¹⁷⁰. Η ελαστογραφία εκτιμά τις μηχανικές ιδιότητες των ιστών χρησιμοποιώντας διαφορές στις εικόνες σάρωσης Β ή στις εικόνες σάρωσης Α οι οποίες έχουν ληφθεί σε διαφορετικούς χρόνους του καρδιακού κύκλου. Οι μηχανικές ιδιότητες είναι μια σημαντική παράμετρος για την εκτίμηση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Παρόλα αυτά η γρήγορη ταχύτητα ανάκτησης των δεδομένων με την OCT κάνει αυτή την τεχνική ενδιαφέρουσα γιατί οι εικόνες ανακτώνται πολύ γρήγορα σε σχέση με τις αλλαγές της αρτηριακής πίεσης. Οι τεχνικές Doppler λειτουργούν μετρώντας τις αλλαγές στη φάση της οπίσθιας σκέδασης του φωτός προκειμένου να αναγνωρίσουν την κίνηση. Η Doppler OCT¹⁷¹ και η polarization-sensitive OCT¹⁷² έχουν εξελιχθεί και χρησιμοποιούνται κυρίως στην οφθαλμολογία. Οι μετρήσεις της ροής με Doppler μπορούν να ενσωματωθούν με έναν συμβατικό καθετήρα OCT που χρησιμοποιείται για την μορφολογική εκτίμηση του αγγειακού τοιχώματος¹⁷³. Η ενδοαγγειακή Doppler OCT έχει μεγάλο ενδιαφέρον διότι η οπτική σκέδαση του αίματος περιορίζει το βάθος της απεικόνισης, εμποδίζοντας την εκτίμηση με το Doppler ολόκληρης της ροής του αυλού του αγγείου σε εγκάρσιο επίπεδο. Επίσης οι συμβατικοί καθετήρες OCT θα δημιουργούσαν στροβιλισμό της φυσιολογικής αιματικής ροής. Η polarization-sensitive OCT είναι μια πολύ υποσχόμενη μέθοδος η οποία ενισχύει την αντίθεση των ιστών και την ειδικότητα της τεχνικής στην αναγνώριση των ιστών, εκτιμώντας τις πολωτικές ιδιότητες της φωτός της οπίσθιας σκέδασης¹⁷⁴. Τελευταία είναι δυνατή η χρήση διαφόρων παραγόντων στόχευσης των μακροφάγων ή άλλων δομών, (αννεξίνη A5) κάτι που μπορεί να οδηγήσει στον καλύτερο χαρακτηρισμό της ινώδους κάψας με ειδικά υβριδικά οπτικά συστήματα¹⁷⁵.

Σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η ευκρίνεια των συστημάτων OCT, αναπτύχθηκαν συστήματα με αξονική ευκρίνεια $\leq 1 \mu\text{m}$ και πλάγια ευκρίνεια $\leq 2 \mu\text{m}$ χρησιμοποιώντας μια πηγή φωτός με μεγάλο εύρος φάσματος. Το σύστημα αυτό ονομάζεται micro OCT (μOCT) και χρησιμοποιεί ένα φακό ο οποίος εστιάζει το φως μέσα στους ιστούς, δίνοντας τη δυνατότητα να απεικονιστούν οι ιστοί με μεγαλύτερη

ευκρίνεια από την κλασσική OCT. Επίσης είναι δυνατή η απεικόνιση της μικροκατασκευής των ιστών σε επίπεδο συγκρίσιμο με την ιστοπαθολογία. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι σε ex vivo μελέτες οι εικόνες της μOCT σε στεφανιαίες αρτηρίες μπορούν να διακρίνουν κυτταρικά και ενδοκυτταρικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη αθηρωμάτωση, την θρόμβωση και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μOCT μπορεί να γίνει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση των κυτταρικών δομών των στεφανιαίων αρτηριών in vivo¹⁷⁶.

4.6. Βιβλιογραφία

1. Gurmeric S, Isguder GG, Carlier S, Unal G. A new 3-d automated computational method to evaluate in-stent neointimal hyperplasia in in-vivo intravascular optical coherence tomography pullbacks. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2009;12:776-785
2. Di Mario C, Barlis P. Optical coherence tomography: A new tool to detect tissue coverage in drug-eluting stents. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2008;1:174-175
3. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: Physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2010;31:401-415
4. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho J-m, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudeck D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia H, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CCS, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel M-a, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PWJC, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonada S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Troels T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HMM, van der Steen AFW, van Es G-A, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: A report from the international working group for intravascular optical coherence tomography standardization and validation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1058-1072
5. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-1181
6. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Giudice M, Propriis SD, Albertucci M. From bench to bedside: A novel technique of acquiring oct images. *Circ J.* 2008;72:839-843
7. Ishimaru A. Wave propagation in scattering and random media. *New York: academic press.* 1978;1,2
8. Erbel R, Roelandt J, Ge J, Gorge G. Intravascular ultrasound. *London:Martin Dunitz.* 1998

9. Kremkau F. Diagnostic ultrasound:Principles and instruments. *5th Edition, Philadelphia, PA: WB Saunders.* 1998
10. Szabo T. Diagnostic ultrasound imaging:Inside out. *Accademic Press.* 2004;Burlington,MA
11. Hedrick W, Hykes D, Starchman D. Ultrasound physics and instrumentation. *St Louis, MO:Elsevier Mosby.* 2005;4th edition
12. Prati F, Jenkins MW, Di Giorgio A, Rollins AM. Intracoronary optical coherence tomography, basic theory and image acquisition techniques. *Int J Cardiovasc Imaging.*27:251-258
13. Raffel OC, Akasaka T, Jang IK. Cardiac optical coherence tomography. *Heart.* 2008;94:1200-1210
14. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Albertucci M. Safety and feasibility of a new non-occlusive technique for facilitated intracoronary optical coherence tomography (oct) acquisition in various clinical and anatomical scenarios. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2007;3:365-370
15. Imola F, Mallus MT, Ramazzotti V, Manzoli A, Pappalardo A, Di Giorgio A, Albertucci M, Prati F. Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.*6:575-581
16. Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Nakamura N, Hirata K, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:202-206
17. Luo W, Marks DL, Ralston TS, Boppart SA. Three-dimensional optical coherence tomography of the embryonic murine cardiovascular system. *J Biomed Opt.* 2006;11:021014
18. Tearney GJ, Bouma BE, Boppart SA, Golubovic B, Swanson EA, Fujimoto JG. Rapid acquisition of in vivo biological images by use of optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1996;21:1408-1410
19. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262-1275
20. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualization of coronary

atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:604-609

21. Rieber J, Meissner O, Babaryka G, Reim S, Oswald M, Koenig A, Schiele TM, Shapiro M, Theisen K, Reiser MF, Klauss V, Hoffmann U. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex-vivo coronary specimens: A comparison with histology. *Coron Artery Dis.* 2006;17:425-430

22. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, Houser SL, Nadkarni SK, MacNeill BD, Jang IK, Fujiwara H, Tearney GJ. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:81-88

23. Zimarino M, Prati F, Stabile E, Pizzicannella J, Fouad T, Filippini A, Rabozzi R, Trubiani O, Pizzicannella G, De Caterina R. Optical coherence tomography accurately identifies intermediate atherosclerotic lesions--an in vivo evaluation in the rabbit carotid artery. *Atherosclerosis.* 2007;193:94-101

24. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Assessment of coronary intima--media thickness by optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *Circ J.* 2005;69:903-907

25. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation.* 2005;111:1551-1555

26. Xu C, Schmitt JM, Carlier SG, Virmani R. Characterization of atherosclerosis plaques by measuring both backscattering and attenuation coefficients in optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2008;13:034003

27. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation.* 2002;106:1640-1645

28. Karanasos A, Ligthart J, Witberg K, van Soest G, Bruining N, Regar E. Optical coherence tomography: Potential clinical applications. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2012;5:206-220

29. Manfrini O, Mont E, Leone O, Arbustini E, Eusebi V, Virmani R, Bugiardini R. Sources of error and interpretation of plaque morphology by optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2006;98:156-159

30. Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyota E, Watanabe N, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Relationship between coronary remodeling and plaque

characterization in patients without clinical evidence of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;197:799-805

31. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Halpern EF, Bouma BE. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113-119

32. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, Hayashi T, Mizuno K, Muramatsu T, Nakamura M, Nakamura S, Saito S, Takano M, Takayama T, Yoshikawa J, Suzuki T. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol*. 2008;101:562-567

33. Cilingiroglu M, Oh JH, Sugunan B, Kemp NJ, Kim J, Lee S, Zaatari HN, Escobedo D, Thomsen S, Milner TE, Feldman MD. Detection of vulnerable plaque in a murine model of atherosclerosis with optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:915-923

34. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J*. 2006;152:755 e751-754

35. Kume T, Okura H, Yamada R, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Sadahira Y, Akasaka T, Yoshida K. Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography: An ex vivo validation and an initial in vivo feasibility study. *Circ J*. 2009;73:1086-1091

36. Toutouzas K, Tsiamis E, Karanasos A, Drakopoulou M, Synetos A, Tsioufis C, Tousoulis D, Davlouros P, Alexopoulos D, Bouki K, Apostolou T, Stefanadis C. Morphological characteristics of culprit atheromatic plaque are associated with coronary flow after thrombolytic therapy: New implications of optical coherence tomography from a multicenter study. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2010;3:507-514

37. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, Takahashi K, Kawaguchi N, Yamamoto G, Koura K, Hishikari K, Iesaka Y, Fujiwara H, Isobe M. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2011;32:1251-1259

38. Tahara S, Morooka T, Wang Z, Bezerra HG, Rollins AM, Simon DI, Costa MA. Intravascular optical coherence tomography detection of atherosclerosis and inflammation in murine aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012

39. Gonzalo N, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, van Soest G, Okamura T, Ligthart J, Knaapen M, Verheye S, Bruining N, Regar E. Quantitative ex vivo and in vivo comparison of lumen dimensions measured by optical coherence tomography and intravascular ultrasound in human coronary arteries. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:615-624

40. Kataiwa H, Tanaka A, Kitabata H, Matsumoto H, Kashiwagi M, Kuroi A, Ikejima H, Tsujioka H, Okochi K, Tanimoto T, Yamano T, Takarada S, Nakamura N, Kubo T, Mizukoshi M, Hirata K, Imanishi T, Akasaka T. Head to head comparison between the conventional balloon occlusion method and the non-occlusion method for optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2009
41. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Ogasawara Y, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2006;97:1713-1717
42. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: Ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:933-939
43. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang IK, Arbustini E, Bezerra HG, Ozaki Y, Bruining N, Dudek D, Radu M, Erglis A, Motreff P, Alfonso F, Toutouzas K, Gonzalo N, Tamburino C, Adriaenssens T, Pinto F, Serruys PW, Di Mario C. Expert review document part 2: Methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J.*
44. Karanasos A, Ligthart J, Witberg K, Regar E. Calcified nodules: An underrated mechanism of coronary thrombosis? *JACC. Cardiovascular imaging.* 2012;5:1071-1072
45. Gonzalo N, Serruys PW, Barlis P, Ligthart J, Garcia-Garcia HM, Regar E. Multi-modality intra-coronary plaque characterization: A pilot study. *Int J Cardiol.* 138:32-39
46. Low AF, Kawase Y, Chan YH, Tearney GJ, Bouma BE, Jang IK. In vivo characterisation of coronary plaques with conventional grey-scale intravascular ultrasound: Correlation with optical coherence tomography. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2009;4:626-632
47. Goderie TP, van Soest G, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Koljenovic S, van Leenders GJ, Mastik F, Regar E, Oosterhuis JW, Serruys PW, van der Steen AF. Combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound radio frequency data analysis for plaque characterization. Classification accuracy of human coronary plaques in vitro. *Int J Cardiovasc Imaging.*
48. Sawada T, Shite J, Garcia-Garcia HM, Shinke T, Watanabe S, Otake H, Matsumoto D, Tanino Y, Ogasawara D, Kawamori H, Kato H, Miyoshi N, Yokoyama M, Serruys PW, Hirata K. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis

and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma. *Eur Heart J.* 2008;29:1136-1146

49. Sawada T, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, Kawamori H, Kato H, Miyoshi N, Yoshino N, Kozuki A, Hirata KI. Low plasma adiponectin levels are associated with presence of thin-cap fibroatheroma in men with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2009

50. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Barlis P, Wentzel J, Onuma Y, Ligthart J, Serruys PW. In vivo assessment of high-risk coronary plaques at bifurcations with combined intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2009;2:473-482

51. Diletti R, Garcia-Garcia HM, Gomez-Lara J, Brugaletta S, Wykrzykowska JJ, van Ditzhuijzen N, van Geuns RJ, Regar E, Ambrosio G, Serruys PW. Assessment of coronary atherosclerosis progression and regression at bifurcations using combined ivus and oct. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2011;4:774-780

52. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, Bearman G, Willerson JT. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: Possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet.* 1996;347:1447-1451

53. Toutouzas K, Grassos H, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, Moldovan C, Agrogiannis G, Patsouris E, Siores E, Stefanadis C. A new non-invasive method for detection of local inflammation in atherosclerotic plaques: Experimental application of microwave radiometry. *Atherosclerosis.* 215:82-89

54. Toutouzas K, Tsiamis E, Drakopoulou M, Stefanadis C. Regarding the study in vitro and in vivo studies on thermistor-based intracoronary temperature measurements: Effect of pressure and flow. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:815-816

55. Toutouzas K, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Karampelas J, Riga M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Vlasis C, Stefanadis C. Impact of type 2 diabetes mellitus on diffuse inflammatory activation of de novo atheromatous lesions: Implications for systemic inflammation. *Diabetes & metabolism.* 2009;35:299-304

56. Toutouzas K, Drakopoulou M, Synetos A, Tsiamis E, Agrogiannis G, Kavantzias N, Patsouris E, Iliopoulos D, Theodoropoulos S, Yacoub M, Stefanadis C. In vivo aortic valve thermal heterogeneity in patients with nonrheumatic aortic valve stenosis the: First in vivo experience in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:758-763

57. Toutouzas K, Drakopoulou M, Dilaveris P, Vaina S, Gatzoulis K, Karabelas J, Riga M, Stefanadi E, Synetos A, Vlasis K, Stefanadis C. Inflammation in lone atrial fibrillation: New insights by coronary sinus thermography. *Int J Cardiol.* 2009;134:345-350

58. Toutouzas K, Synetos A, Stefanadi E, Vaina S, Markou V, Vavuranakis M, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Correlation between morphologic characteristics and local temperature differences in culprit lesions of patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2264-2271
59. Madjid M, Toutouzas K, Stefanadis C, Willerson JT, Casscells SW. Coronary thermography for detection of vulnerable plaques. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:244-249
60. Toutouzas K, Tsiamis E, Stefanadis C. The radi pressurewire thermistor for intracoronary thermography. *The Journal of invasive cardiology.* 2007;19:152-154; author reply 152-154
61. Vavuranakis M, Latsios G, Tousoulis D, Vaina S, Triantafyllou G, Drakopoulou M, Stefanadis C. Spontaneous coronary dissection as a cause of acute coronary syndrome: Evidence for non-inflammatory underlying mechanisms. *Int J Cardiol.* 2007;114:e24-26
62. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Tsioufis C, Stefanadi E, Boudoulas H. Relation between local temperature and c-reactive protein levels in patients with coronary artery disease: Effects of atorvastatin treatment. *Atherosclerosis.* 2007;192:396-400
63. Toutouzas K, Stougiannos P, Drakopoulou M, Mitropoulos J, Bosinakou E, Markou V, Latsios G, Karabelas I, Stefanadi E, Stefanadis C. Coronary sinus thermography in idiopathic dilated cardiomyopathy: Correlation with systemic inflammation and left ventricular contractility. *European journal of heart failure.* 2007;9:168-172
64. Toutouzas K, Drakopoulou M, Markou V, Stougiannos P, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Increased coronary sinus blood temperature: Correlation with systemic inflammation. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:218-223
65. Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, Tsiamis E, Vaina S, Vavuranakis M, Markou V, Bosinakou E, Stefanadis C. Elevated plaque temperature in non-culprit de novo atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:301-306
66. Toutouzas K, Drakopoulou M, Stefanadi E, Siasos G, Stefanadis C. Intracoronary thermography: Does it help us in clinical decision making? *J Interv Cardiol.* 2005;18:485-489
67. Toutouzas K, Markou V, Drakopoulou M, Mitropoulos I, Tsiamis E, Stefanadis C. Patients with type two diabetes mellitus: Increased local inflammatory activation in culprit atheromatous plaques. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese.* 2005;46:283-288
68. Toutouzas K, Markou V, Drakopoulou M, Mitropoulos I, Tsiamis E, Vavuranakis M, Vaina S, Stefanadis C. Increased heat generation from atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes: An increased local inflammatory activation. *Diabetes care.* 2005;28:1656-1661

69. Carlier S, Kakadiaris IA, Dib N, Vavuranakis M, O'Malley SM, Gul K, Hartley CJ, Metcalfe R, Mehran R, Stefanadis C, Falk E, Stone G, Leon M, Naghavi M. Vasa vasorum imaging: A new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Current atherosclerosis reports*. 2005;7:164-169
70. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vaina S, Tsioufis C, Stefanadis E, Toutouzas P. The cooling effect of coronary blood flow on heart: A new approach. *The Journal of invasive cardiology*. 2004;16:455-458
71. Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Stefanadis C. Coronary artery plaque temperature: What do we measure? *Eur Heart J*. 2004;25:993-994
72. Stefanadis C, Tsiamis E, Vaina S, Toutouzas K, Boudoulas H, Gialafos J, Toutouzas P. Temperature of blood in the coronary sinus and right atrium in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:207-210
73. Stefanadis C, Vavuranakis M, Toutouzas P. Vulnerable plaque: The challenge to identify and treat it. *J Interv Cardiol*. 2003;16:273-280
74. Stefanadis C, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Vaina S, Toutouzas P. New balloon-thermography catheter for in vivo temperature measurements in human coronary atherosclerotic plaques: A novel approach for thermography? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58:344-350
75. Stefanadis C, Chrysohoou C, Paraskevas E, Panagiotakos DB, Xynopoulos D, Dimitroulopoulos D, Petraki K, Papadimitriou C, Karoutsos K, Pitsavos C, Toutouzas PK. Thermal heterogeneity constitutes a marker for the detection of malignant gastric lesions in vivo. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;36:215-218
76. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Mitropoulos I, Tsioufis C, Kallikazaros I, Pitsavos C, Toutouzas P. Thermal heterogeneity in stable human coronary atherosclerotic plaques is underestimated in vivo: The "cooling effect" of blood flow. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:403-408
77. Stefanadis C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Passalidou E, Katsi V, Polychronopoulos V, Toutouzas PK. Temperature differences are associated with malignancy on lung lesions: A clinical study. *BMC cancer*. 2003;3:1
78. Stefanadis C, Toutouzas K, Vaina S, Vavuranakis M, Toutouzas P. Thermography of the cardiovascular system. *J Interv Cardiol*. 2002;15:461-466
79. Stefanadis C, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Tousoulis D, Panagiotakos DB, Vaina S, Pitsavos C, Toutouzas P. Statin treatment is associated with reduced thermal heterogeneity in human atherosclerotic plaques. *Eur Heart J*. 2002;23:1664-1669
80. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Kallikazaros I, Toutouzas P. Thermography of human arterial system by means of new thermography catheters. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;54:51-58

81. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Pitsavos C, Papadimitriou L, Toutouzas P. Identification and stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques: The role of coronary thermography and external heat delivery. *Indian heart journal*. 2001;53:104-109
82. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Stratos C, Vavuranakis M, Kallikazaros I, Panagiotakos D, Toutouzas P. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: An independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1277-1283
83. Stefanadis C, Chrysochoou C, Markou D, Petraki K, Panagiotakos DB, Fasoulakis C, Kyriakidis A, Papadimitriou C, Toutouzas PK. Increased temperature of malignant urinary bladder tumors in vivo: The application of a new method based on a catheter technique. *J Clin Oncol*. 2001;19:676-681
84. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J, Economou E, Tsiamis E, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Toutouzas P. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2000;32:43-52
85. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouzas P. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation*. 1999;99:1965-1971
86. Stefanadis C, Toutouzas P. In vivo local thermography of coronary artery atherosclerotic plaques in humans. *Ann Intern Med*. 1998;129:1079-1080
87. Toutouzas K, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Karanasos A, Tsiamis E, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Combination of optical coherence tomography and intracoronary thermography for the morphological and functional assessment of the culprit lesion in patients with acute coronary syndromes. *ESC*. 2009
88. Rogowska J, Patel NA, Fujimoto JG, Brezinski ME. Optical coherence tomographic elastography technique for measuring deformation and strain of atherosclerotic tissues. *Heart*. 2004;90:556-562
89. van Soest G, Mastik F, de Jong N, van der Steen AF. Robust intravascular optical coherence elastography by line correlations. *Phys Med Biol*. 2007;52:2445-2458
90. Bourantas CV, Papafaklis MI, Naka KK, Tsakanikas VD, Lysitsas DN, Alamgir FM, Fotiadis DI, Michalis LK. Fusion of optical coherence tomography and coronary angiography - in vivo assessment of shear stress in plaque rupture. *Int J Cardiol*. 2012;155:e24-26
91. Giannopoulos A, Toutouzas K, Riga M, Chatzizisis Y, Antoniadis A, Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Kompatsiaris I, Giannoglou G, Stefanadis C. Plaques with increased lipid core and thin fibrous cap occur in coronary artery regions with low endothelial shear stress: A 3d optical coherence tomography pilot study in human. *ESC*. 2012

92. Toutouzas K, Riga M, Giannopoulos A, Chatzizisis Y, Antoniadis A, Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Kompatsiaris I, Stefanadis C, Giannoglou G. Geometrically-correct 3d oct: Proof of concept, methodology and first-in-man validation study. *ESC*. 2012
93. Toutouzas K, Grassos C, Drakopoulou M, Synetos A, Tsiamis E, Aggeli C, Stathogiannis K, Klettas D, Kavantzias N, Agrogiannis G, Patsouris E, Klonaris C, Liasis N, Tousoulis D, Siores E, Stefanadis C. First in vivo application of microwave radiometry in human carotids: A new noninvasive method for detection of local inflammatory activation. *J Am Coll Cardiol*. 59:1645-1653
94. Takano M, Jang IK, Inami S, Yamamoto M, Murakami D, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Mizuno K. In vivo comparison of optical coherence tomography and angioscopy for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Am J Cardiol*. 2008;101:471-476
95. Ferencik M, Chan RC, Achenbach S, Lissauskas JB, Houser SL, Hoffmann U, Abbara S, Cury RC, Bouma BE, Tearney GJ, Brady TJ. Arterial wall imaging: Evaluation with 16-section multidetector ct in blood vessel phantoms and ex vivo coronary arteries. *Radiology*. 2006;240:708-716
96. Jiang B, Gai L, Sun Z, Gai J, Guan Z, Wang Z, Liu C. The combination of 64 multislice ct angiography and optical coherence tomography optimally characterizes coronary plaques. *Acta Cardiol*. 2011;66:213-218
97. Ito T, Terashima M, Kaneda H, Nasu K, Matsuo H, Ehara M, Kinoshita Y, Kimura M, Tanaka N, Habara M, Katoh O, Suzuki T. Comparison of in vivo assessment of vulnerable plaque by 64-slice multislice computed tomography versus optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2011;107:1270-1277
98. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Kataiwa H, Komukai K, Tanimoto T, Takemoto K, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2009;2:1412-1419
99. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Motoyama S, Naruse H, Hattori K, Kawai H, Sarai M, Takagi Y, Ishii J, Anno H, Virmani R, Serruys PW, Narula J. Coronary ct angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angioscopy. *Eur Heart J*. 2011;32:2814-2823
100. Kubo T, Matsuo Y, Ino Y, Kitabata H, Tanimoto T, Ishibashi K, Okumoto Y, Nakamura K, Komukai K, Takarada S, Tanaka A, Imanishi T, Akagi H, Akasaka T. Diagnostic accuracy of ct angiography to assess coronary stent thrombosis as determined by intravascular oct. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011;4:1040-1043
101. Donnelly P, Maurovich-Horvat P, Vorpahl M, Nakano M, Kaple RK, Warger W, Tanaka A, Tearney G, Virmani R, Hoffmann U. Multimodality imaging atlas of coronary atherosclerosis. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2010;3:876-880

102. Narula J, Achenbach S. Napkin-ring necrotic cores: Defining circumferential extent of necrotic cores in unstable plaques. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2009;2:1436-1438
103. Soeda T, Uemura S, Morikawa Y, Ishigami K, Okayama S, Hee SJ, Nishida T, Onoue K, Somekawa S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the characterization of coronary atherosclerotic plaques: Comparison with intravascular optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2011;148:313-318
104. Ehara S, Hasegawa T, Nakata S, Matsumoto K, Nishimura S, Iguchi T, Kataoka T, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Hyperintense plaque identified by magnetic resonance imaging relates to intracoronary thrombus as detected by optical coherence tomography in patients with angina pectoris. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012
105. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13-18
106. Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, Sakoda T, Masuyama T, Ohyanagi M. Frequency and predictor of coronary thin-cap fibroatheroma in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris a 3-vessel optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:787-788
107. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, Houser SL, Aretz HT, DeJoseph D, Halpern EF, Tearney GJ. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:972-979
108. Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Takarada S, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 105:318-322
109. Morikawa Y, Uemura S, Ishigami KI, Soeda T, Okayama S, Takemoto Y, Onoue K, Somekawa S, Nishida T, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Morphological features of coronary arteries in patients with coronary spastic angina: Assessment with intracoronary optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2009
110. Kobayashi N, Takano M, Hata N, Yamamoto M, Shinada T, Takahashi Y, Tomita K, Kitamura M, Mizuno K. Optical coherence tomography findings in a case of acute coronary syndrome caused by coronary vasospasm. *Int Heart J*. 2010;51:291-292
111. Dobarro D, Jimenez-Valero S, Moreno R. Severe coronary spasm induced by oct wire. There are no innocuous procedures. *The Journal of invasive cardiology*. 2010;22:385
112. Kohno H, Sueda S, Sakaue T. Separation of the intima-media complex from the adventitia during spontaneous coronary artery spasm documented by intracoronary optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2012;154:e4-5

113. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, Kitabata H, Taguchi H, Fukuda S, Kashiwagi M, Kubo T, Takarada S, Hirata K, Mizukoshi M, Yoshikawa J, Bouma BE, Akasaka T. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1608-1613
114. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-st-elevation myocardial infarction and st-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011;161:1192-1199
115. Inoue T, Shite J, Yoon J, Shinke T, Otake H, Sawada T, Kawamori H, Katoh H, Miyoshi N, Yoshino N, Kozuki A, Hariki H, Hirata K. Optical coherence evaluation of everolimus-eluting stents 8 months after implantation. *Heart*. 2011;97:1379-1384
116. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Ueno S, Kataiwa H, Okouchi K, Kashiwagi M, Matsumoto H, Takemoto K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T. Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2008;118:2368-2373
117. Barlis P, Serruys PW, Gonzalo N, van der Giessen WJ, de Jaegere PJ, Regar E. Assessment of culprit and remote coronary narrowings using optical coherence tomography with long-term outcomes. *Am J Cardiol*. 2008;102:391-395
118. Mizukoshi M, Imanishi T, Tanaka A, Kubo T, Liu Y, Takarada S, Kitabata H, Tanimoto T, Komukai K, Ishibashi K, Akasaka T. Clinical classification and plaque morphology determined by optical coherence tomography in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2010;106:323-328
119. Kato M, Dote K, Sasaki S, Kagawa E, Nakano Y, Watanabe Y, Higashi A, Itakura K, Ochiuimi Y, Takiguchi Y. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2011
120. Yoshikawa D, Ishii H, Kurebayashi N, Sato B, Hayakawa S, Ando H, Hayashi M, Isobe S, Okumura T, Hirashiki A, Takeshita K, Amano T, Uetani T, Yamada S, Murohara T. Association of cardiorespiratory fitness with characteristics of coronary plaque: Assessment using integrated backscatter intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2011
121. Chia S, Christopher Raffel O, Takano M, Tearney GJ, Bouma BE, Jang IK. In-vivo comparison of coronary plaque characteristics using optical coherence tomography in women vs. Men with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2007;18:423-427

122. Chia S, Raffel OC, Takano M, Tearney GJ, Bouma BE, Jang IK. Comparison of coronary plaque characteristics between diabetic and non-diabetic subjects: An in vivo optical coherence tomography study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:155-160
123. Chia S, Raffel OC, Takano M, Tearney GJ, Bouma BE, Jang IK. Association of statin therapy with reduced coronary plaque rupture: An optical coherence tomography study. *Coron Artery Dis.* 2008;19:237-242
124. Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: Assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis.* 2009;202:491-497
125. Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, Tanimoto T, Komukai K, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Tanaka A, Kimura K, Mizukoshi M, Akasaka T. The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: Follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2010;3:766-772
126. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation.* 2004;110:278-284
127. Fujii K, Kawasaki D, Masutani M, Okumura T, Akagami T, Sakoda T, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. OCT assessment of thin-cap fibroatheroma distribution in native coronary arteries. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2010;3:168-175
128. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Kataiwa H, Kuroi A, Tsujioka H, Tanimoto T, Nakamura N, Mizukoshi M, Hirata K, Akasaka T. Distribution and frequency of thin-capped fibroatheromas and ruptured plaques in the entire culprit coronary artery in patients with acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2008;102:975-979
129. Toutouzias K, Karanasos A, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. Optical coherence tomography assessment of the spatial distribution of culprit ruptured plaques and thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndrome. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2012;8:477-485
130. Raffel OC, Tearney GJ, Gauthier DD, Halpern EF, Bouma BE, Jang IK. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1820-1827

131. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Matsumoto H, Arita Y, Ookochi K, Kuroi A, Kataiwa H, Tanimoto T, Ikejima H, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity c-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2009;73:1291-1295
132. Li QX, Fu QQ, Shi SW, Wang YF, Xie JJ, Yu X, Cheng X, Liao YH. Relationship between plasma inflammatory markers and plaque fibrous cap thickness determined by intravascular optical coherence tomography. *Heart.*96:196-201
133. Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, Kashiwagi M, Kuroi A, Tanimoto T, Kitabata H, Ishibashi K, Komukai K, Takeshita T, Akasaka T. Upregulation of fractalkine and its receptor, cx3cr1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris. *Circ J.* 2010;74:337-345
134. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: A clinicopathological study. *Circulation.* 2010;122:2505-2513
135. Karanasos A, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Karambelas J, Ntarladimas J, Tsiamis E, Stefanadi E, Stefanadis C. Complex angiographic morphology is associated with ruptured plaques and thinner fibrous cap by optical coherence tomography. *ESC.* 2010
136. Tsiamis E, Toutouzas K, Synetos A, Karambelas J, Karanasos A, Demponeras C, Drakopoulou M, Stefanadi E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Prognostic clinical and angiographic characteristics for the development of a new significant lesion in remote segments after successful percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2010;143:29-34
137. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;343:915-922
138. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, Investigators P. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-235
139. Toutouzas K, Karanasos A, Stefanadis C. Multiple plaque morphologies assessed by optical coherence tomography in a patient with acute coronary syndrome. *Heart.* 2010;96:1335-1336
140. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung JH, Nakagawa H, Somekawa S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in

optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J*. 2010;33:78-85

141. Ramcharitar S, Gonzalo N, van Geuns RJ, Garcia-Garcia HM, Wykrzykowska JJ, Ligthart JM, Regar E, Serruys PW. First case of stenting of a vulnerable plaque in the secret trial-the dawn of a new era? *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:374-378

142. Wykrzykowska JJ, Diletti R, Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, van der Giessen WJ, Ramcharitar S, Duckers HE, Schultz C, de Feyter P, van der Ent M, Regar E, de Jaegere P, Garcia-Garcia HM, Pawar R, Gonzalo N, Ligthart J, de Schepper J, van den Berg N, Milewski K, Granada JF, Serruys PW. Plaque sealing and passivation with a mechanical self-expanding low outward force nitinol vshield device for the treatment of ivus and oct-derived thin cap fibroatheromas (tcfas) in native coronary arteries: Report of the pilot study vshield evaluated at cardiac hospital in rotterdam for investigation and treatment of tcfa (secret). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012

143. Karanasos A, Simsek C, Serruys P, Ligthart J, Witberg K, van Geuns RJ, Sianos G, Zijlstra F, Regar E. Five-year optical coherence tomography follow-up of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: Changing the paradigm of coronary stenting? *Circulation*. 2012;126:e89-91

144. Synetos A, Toutouzas K, Drakopoulou M, Karanasos A, Tsiamis E, Agrogiannis G, Tousoulis D, Patsouris E, Stefanadis C. Biodegradable bevacizumab eluting stent effectively inhibits revascularization and intimal hyperplasia: An experimental study. *ESC 2010*.

145. Stefanadis C, Toutouzas K, Stefanadi E, Lazaris A, Patsouris E, Kipshidze N. Inhibition of plaque neovascularization and intimal hyperplasia by specific targeting vascular endothelial growth factor with bevacizumab-eluting stent: An experimental study. *Atherosclerosis*. 2007;195:269-276

146. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Stefanadi E, Kipshidze N. First-in-man study with bevacizumab-eluting stent: A new approach for the inhibition of atheromatic plaque neovascularisation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2008;3:460-464

147. Tanimoto S, Rodriguez-Granillo G, Barlis P, de Winter S, Bruining N, Hamers R, Knappen M, Verheye S, Serruys PW, Regar E. A novel approach for quantitative analysis of intracoronary optical coherence tomography: High inter-observer agreement with computer-assisted contour detection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:228-235

148. Sihan K, Botha C, Post F, de Winter S, Gonzalo N, Regar E, Serruys PJ, Hamers R, Bruining N. Fully automatic three-dimensional quantitative analysis of intracoronary optical

coherence tomography: Method and validation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:1058-1065

149. Athanasiou LS, Bourantas CV, Rigas G, Sakellarios AI, Exarchos TP, Siogkas PK, Ricciardi A, Naka KK, Papafaklis MI, Michalis LK, Prati F, Fotiadis DI. Methodology for fully automated segmentation and plaque characterization in intracoronary optical coherence tomography images. *J Biomed Opt.* 2014;19:026009

150. Chatzizisis YS, Koutkias VG, Toutouzas K, Giannopoulos A, Chouvarda I, Riga M, Antoniadis AP, Cheimariotis G, Doulaverakis C, Tsampoulatidis I, Bouki K, Kompatsiaris I, Stefanadis C, Maglaveras N, Giannoglou GD. Clinical validation of an algorithm for rapid and accurate automated segmentation of intracoronary optical coherence tomography images. *Int J Cardiol.* 2014;172:568-580

151. Yun SH, Tearney GJ, Vakoc BJ, Shishkov M, Oh WY, Desjardins AE, Suter MJ, Chan RC, Evans JA, Jang IK, Nishioka NS, de Boer JF, Bouma BE. Comprehensive volumetric optical microscopy in vivo. *Nat Med.* 2006;12:1429-1433

152. Tearney GJ, Waxman S, Shishkov M, Vakoc BJ, Suter MJ, Freilich MI, Desjardins AE, Oh WY, Bartlett LA, Rosenberg M, Bouma BE. Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2008;1:752-761

153. Farooq V, Serruys PW, Heo JH, Gogas BD, Okamura T, Gomez-Lara J, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ. New insights into the coronary artery bifurcation hypothesis-generating concepts utilizing 3-dimensional optical frequency domain imaging. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2011;4:921-931

154. Farooq V, Okamura T, Gogas BD, Heo JH, Magro M, Gomez-Lara J, Brugaletta S, Onuma Y, Radu M, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. 3d reconstructions of optical frequency domain imaging to improve understanding of conventional pci. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2011;4:1044-1046

155. Karanasos A, Tu S, Heide E, Reiber JHC, Regar E. Carina shift as a mechanism for side-branch compromise following main vessel intervention: Insights from three-dimensional optical coherence tomography. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2012;2:173-177

156. Karanasos A, Tu S, van der Linden M, van Weenen S, Ligthart J, Regar E. Online 3-dimensional rendering of optical coherence tomography images for the assessment of bifurcation intervention. *The Canadian journal of cardiology.* 2012;28:759 e751-753

157. Karanasos A, Tu S, van Ditzhuijzen NS, Ligthart J, Witberg K, van Mieghem NM, van Geuns RJ, de Jaegere P, Zijlstra F, Reiber JHC, Regar E. A novel method to assess coronary artery bifurcations by oct: Cut-plane analysis for side-branch ostial assessment from a main vessel pullback. *under review.*

158. Ha J, Kim JS, Mintz GS, Kim BK, Shin DH, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK. 3d oct versus ffr for jailed side-branch ostial stenoses. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2014;7:204-205
159. Karanasos A, Schuurbiens J, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen N, Dijkstra J, Van Soest G, Zijlstra F, van Geuns R, Wentzel J, Regar E. Association of wall shear stress with vascular healing response by oct 5 years after bioresorbable scaffold implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63
160. Bourantas CV, Papafaklis MI, Lakkas L, Sakellarios A, Onuma Y, Zhang YJ, Muramatsu T, Diletti R, Bizopoulos P, Kalatzis F, Naka KK, Fotiadis DI, Wang J, Garcia Garcia HM, Kimura T, Michalis LK, Serruys PW. Fusion of optical coherence tomographic and angiographic data for more accurate evaluation of the endothelial shear stress patterns and neointimal distribution after bioresorbable scaffold implantation: Comparison with intravascular ultrasound-derived reconstructions. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:485-494
161. Karanasos A, Ligthart J, Witberg K, Toutouzas K, Daemen J, Van Soest G, Gnanadesigan M, Van Geuns RJ, De Jaegere P, Regar E. Association of neointimal morphology by optical coherence tomography with rupture of neoatherosclerotic plaque very late after coronary stent implantation. *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*. 2013;8565
162. Karanasos A, Ligthart JM, Regar E. In-stent neoatherosclerosis: A cause of late stent thrombosis in a patient with "full metal jacket" 15 years after implantation: Insights from optical coherence tomography. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2012;5:799-800
163. Karanasos A, Witberg K, Ligthart J, Toutouzas K, Daemen J, Van Soest G, Gnanadesigan M, Van Mieghem N, Zijlstra F, Regar E. In-stent neoatherosclerosis: Are first generation drug eluting stents different than bare metal stents? An optical coherence tomography study. *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*. 2013;8565
164. Hou J, Qi H, Zhang M, Meng L, Han Z, Yu B, Jang IK. Pulmonary vascular changes in pulmonary hypertension: Optical coherence tomography findings. *Circ Cardiovasc Imaging*. 3:344-345
165. Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, Li J, Lennon RJ, Gulati R, Lerman LO, Kushwaha SS, Lerman A. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: New insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2013;34:2610-2617
166. Khandhar SJ, Yamamoto H, Teuteberg JJ, Shullo MA, Bezerra HG, Costa MA, Selzer F, Lee JS, Marroquin OC, McNamara DM, Mulukutla SR, Toma C. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation

(octcav study). *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2013;32:596-602

167. Garrido IP, Garcia-Lara J, Pinar E, Pastor-Perez F, Sanchez-Mas J, Valdes-Chavarri M, Pascual-Figal DA. Optical coherence tomography and highly sensitivity troponin t for evaluating cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110:655-661

168. Wieser W, Biedermann BR, Klein T, Eigenwillig CM, Huber R. Multi-megahertz oct: High quality 3d imaging at 20 million a-scans and 4.5 gvoxels per second. *Opt Express*.18:14685-14704

169. Wang T, Wieser W, Springeling G, Beurskens R, Lancee CT, Pfeiffer T, van der Steen AF, Huber R, van Soest G. Intravascular optical coherence tomography imaging at 3200 frames per second. *Opt Lett*. 2013;38:1715-1717

170. Schmitt J. Oct elastography: Imaging microscopic deformation and strain of tissue. *Opt Express*. 1998;3:199-211

171. Leitgeb R, Schmetterer L, Drexler W, Fercher A, Zawadzki R, Bajraszewski T. Real-time assessment of retinal blood flow with ultrafast acquisition by color doppler fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003;11:3116-3121

172. Cense B, Mujat M, Chen TC, Park BH, de Boer JF. Polarization-sensitive spectral-domain optical coherence tomography using a single line scan camera. *Opt Express*. 2007;15:2421-2431

173. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, Carere RJ, Ross JR, Atchison D, Forman S, Thomas B, Buszman P, Vozzi C, Glanz A, Cohen EA, Meciari P, Devlin G, Mascette A, Sopko G, Knatterud GL, Hochman JS. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: The total occlusion study of canada (tosca)-2 trial. *Circulation*. 2006;114:2449-2457

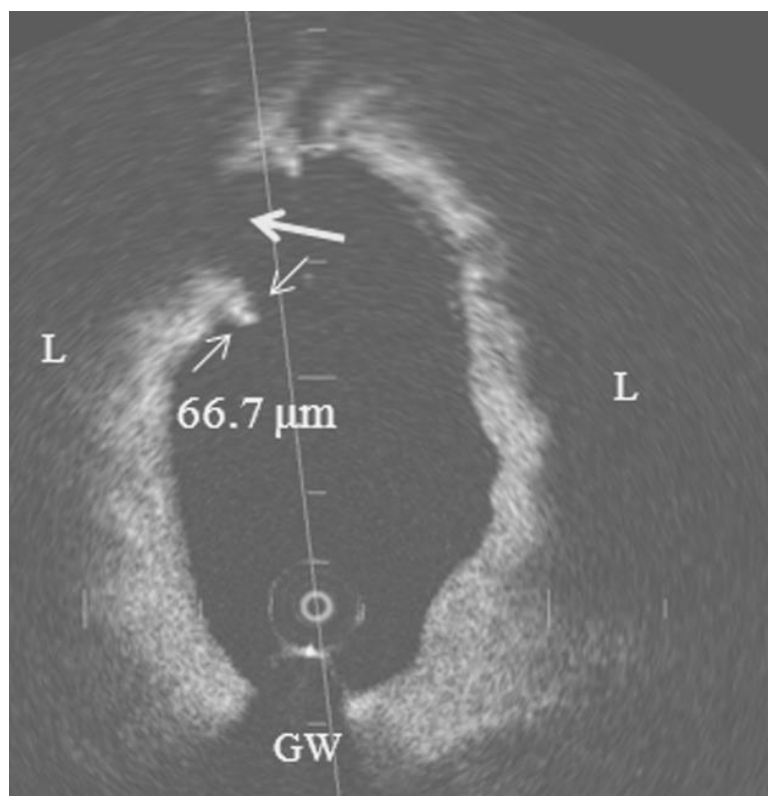
174. Giattina SD, Courtney BK, Herz PR, Harman M, Shortkroff S, Stamper DL, Liu B, Fujimoto JG, Brezinski ME. Assessment of coronary plaque collagen with polarization sensitive optical coherence tomography (ps-oct). *Int J Cardiol*. 2006;107:400-409

175. Tahara N, Imaizumi T, Virmani R, Narula J. Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2009;50:331-334

176. Liu L, Gardecki JA, Nadkarni SK, Toussaint JD, Yagi Y, Bouma BE, Tearney GJ. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography. *Nat Med*.17:1010-1014

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ενόχου αθηρωματικής πλάκας συσχετίζονται με τη στεφανιαία ροή μετά από χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας. Νέα ευρήματα από την οπτική συνεκτική τομογραφία από μία πολυκεντρική μελέτη.



Τροποποιημένο από: Toutouzas K, Tsiamis E, Karanasos A et al. 'Morphological characteristics of culprit atheromatous plaque are associated with coronary flow after thrombolytic therapy: New implications of optical coherence tomography from a multicenter study'. JACC Cardiovasc Interv. 2010 May;3(5):507-14. doi: 10.1016/j.jcin.2010.02.010 και από Karanasos A, Toutouzas K, Tsiamis E et al, 'Association of Morphological Characteristics Of Culprit Atheromatous Plaque with Thrombus Burden Following Thrombolytic Therapy: An Optical Coherence Study' Circulation 2010;122:A18183 (abstract)

Εικόνα. Ρήξη της πλάκας στην ένοχη βλάβη ασθενή με STEMI μετά από θρομβόλυση.

5.1. Περίληψη

Σκοπός: Εξετάσαμε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST (STEMI) τη συσχέτιση μεταξύ των μορφολογικών χαρακτηριστικών των ενόχων αθηρωματικών βλαβών, όπως αυτά εκτιμώνται με την οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) και με το βαθμό ροής κατά TIMI μετά τη θρομβόλυση.

Αντικείμενο: Παρότι υπάρχουν διάφορες μεταβλητές οι οποίες έχουν βρεθεί ότι μπορεί να προβλέψουν την αποκατάσταση της ροής μετά τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας σε ασθενείς με STEMI, η επίδραση της μορφολογίας της ενόχου βλάβης δεν έχει μελετηθεί.

Μεθοδολογία: Πενήντα πέντε ασθενείς με STEMI από 3 τριτοβάθμια κέντρα που υπεβλήθησαν σε θεραπεία επαναιμάτωσης με θρομβόλυση, και στους οποίους έγινε μελέτη της ενόχου βλάβης με OCT 24 έως 48 ώρες μετά τη θρομβόλυση συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Οι ασθενείς κατετάγησαν σε δύο ομάδες με βάση τη ροή κατά TIMI: ασθενείς με ροή TIMI III και ασθενείς με ροή TIMI \leq II.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με ροή TIMI \leq II είχαν πλάκες οι οποίες είχαν περισσότερα τεταρτημόρια με λιπιδικό πυρήνα σε σχέση με τους ασθενείς με ροή TIMI III ($p<0,001$), και είχαν μεγαλύτερη επίπτωση ρήξης της πλάκας ($p=0,001$). Το ελάχιστο πάχος της ινώδους κάψας ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με βατές στεφανιαίες αρτηρίες σε σχέση με τους ασθενείς με επηρεασμένη ροή ($87\pm 26\mu\text{m}$ έναντι $48\pm 18\mu\text{m}$, $p<0,0001$). Το ελάχιστο πάχος της κάψας είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με το βαθμό ροής κατά TIMI.

Συμπεράσματα: Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ενόχου αθηρωματικής βλάβης συσχετίζονται με τη στεφανιαία ροή μετά από τη θρομβόλυση. Η έκταση του λιπιδικού πυρήνα, η ύπαρξη ρήξης της πλάκας, και κυρίως το πάχος της ινώδους κάψας, συσχετίζονται με την έκβαση της θρομβόλυσης.

5.2. Εισαγωγή

Η πρωτογενής αγγειοπλαστική (primary PCI) αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI)^{1, 2}. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική συσχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, καθώς μεγαλύτερος αριθμός ασθενών αποκαθιστούν ροή III κατά TIMI με αγγειοπλαστική σε σύγκριση με τη θρομβόλυση³. Παρά την αποτελεσματικότητα της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής στο STEMI, η θρομβόλυση παραμένει σε παγκόσμια κλίμακα η πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική επαναιμάτωσης.

Ορισμένοι κλινικοί και αγγειογραφικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής και την κλινική έκβαση των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβάλλονται σε θεραπεία με θρομβόλυση⁴⁻⁷. Παράλληλα, η αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής αποτελεί το πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της θνησιμότητας μετά από θρομβόλυση⁸⁻¹⁰. Παρότι ως τώρα η επίδραση αυτών των παραγόντων στην αποκατάσταση της ροής έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής μελέτης, υπάρχει έλλειψη δεδομένων για το ρόλο των μορφολογικών χαρακτηριστικών της ενόχου αθηρωματικής πλάκας στην έκβαση της θρομβόλυσης.

Ως τώρα, ο κύριος περιορισμός για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της μορφολογίας της ενόχου αθηρωματικής πλάκας με την έκβαση της θρομβόλυσης ήταν η χαμηλή διακριτική ικανότητα των μέχρι πρόσφατα διαθέσιμων απεικονιστικών μέσων. Η οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) είναι μια νέα ενδοστεφανιαία απεικονιστική τεχνική με μεγάλη διακριτική ικανότητα ($\approx 15\mu\text{m}$) με την οποία μπορούμε να εκτιμήσουμε ενδελεχώς τη μορφολογία της ενόχου βλάβης. Συγκεκριμένα, μπορούμε να μετρήσουμε με ακρίβεια το πάχος της ινώδους κάψας στα ινοαθηρώματα, να υπολογίσουμε ημιποσοτικά το λιπιδικό περιεχόμενο, να ανιχνεύσουμε την ύπαρξη ρήξης της πλάκας καθώς και την ύπαρξη ενδοαυλικού θρόμβου¹¹⁻¹⁸. Συνεπώς, η εξέταση με OCT αποτελεί μία πολύτιμη διαγνωστική μέθοδο για την εκτίμηση της μορφολογίας των αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με STEMI και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση πιθανών μορφολογικών παραγόντων της ενόχου αθηρωματικής βλάβης που ενδέχεται να επηρεάζουν την έκβαση της θρομβόλυσης.

5.3. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ ορισμένων μορφολογικών χαρακτηριστικών της ενόχου αθηρωματικής πλάκας ασθενών με STEMI και της στεφανιαίας ροής μετά από θρομβόλυση.

5.4. Μεθοδολογία

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν προοπτικά 59 συνεχόμενοι ασθενείς πάσχοντες από STEMI οι οποίοι εισήλθαν για νοσηλεία σε 3 τριτοβάθμια κέντρα και έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία με τενεκτεπλάση εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων σε νοσοκομεία χωρίς τη δυνατότητα διενέργειας πρωτογενούς αγγειοπλαστικής. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει κατά την εισαγωγή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (300mg ή 600mg δόση φόρτισης και 75mg ημερησίως) και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε στεφανιογραφία 24 έως 48 ώρες μετά τη θρομβόλυση. Δε χορηγήθηκαν αναστολείς IIb/IIIa μεταξύ της εισαγωγής και του καθετηριασμού. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: ασθενείς με ροή III κατά TIMI και ασθενείς με ροή TIMI \leq II.

Ασθενείς με καρδιογενές σοκ, ενδοκρανική αιμορραγία, νεφρική ανεπάρκεια, μηχανικές επιπλοκές ή υποτροπιάζουσα στηθάγχη μετά από θρομβόλυση, νόσο στελέχους ή έντονα ελικωμένο ή ασβεστωμένο ένοχο αγγείο αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη πληροφορημένη συγκατάθεση πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη και η μελέτη έλαβε την έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου του νοσοκομείου.

Η ένοχη βλάβη στη στεφανιογραφία αναγνωρίστηκε σαφώς από συνδυασμό ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών, ευρημάτων από την υπερηχογραφία καρδιάς, και τη μορφολογία στη στεφανιογραφία. Μετά την ολοκλήρωση της διαγνωστικής στεφανιογραφίας, έγινε αναρρόφηση του θρόμβου με ειδικό καθετήρα (Export, Medtronic, Minneapolis, USA) σε περιπτώσεις που οι ασθενείς είχαν ροή 0-I κατά TIMI στο ένοχο αγγείο¹⁹. Η αναρρόφηση του θρόμβου θεωρήθηκε επιτυχής όταν υπήρξε αποκατάσταση της ροής στο ένοχο αγγείο και η ένοχη βλάβη ήταν ευκρινώς ορατή στη στεφανιογραφία.

Η ένοχη βλάβη απεικονίστηκε καθαρά σε ≥ 2 αγγειογραφικές λήψεις. Στη συνέχεια, έγινε απεικόνιση με OCT στην ένοχο βλάβη πριν από οποιαδήποτε έκπτυξη μπαλονιού ή τοποθέτηση stent. Η μετέπειτα θεραπεία της ενόχου βλάβης ήταν στη διακριτική ευχέρεια του καθετηριαστή. Τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα καταγράφηκαν με προοπτικό τρόπο.

Η ανάλυση των κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών, και αγγειογραφικών δεδομένων καθώς και των εικόνων OCT πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο της 1^{ης} Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η ανάλυση των εικόνων OCT πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από τα κλινικά και τα αγγειογραφικά δεδομένα.

Ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση. Λήφθηκε καθιερωμένο ΗΚΓ 12 απαγωγών πριν τη θρομβόλυση και στα 90 λεπτά μετά τη θρομβόλυση. Το διάστημα ST μετρήθηκε 20 ms μετά το σημείο J, και το σύνολο της απόκλισης του ST διαστήματος μετρήθηκε στη βασική κατάσταση και στα 90 λεπτά μετά τη θρομβόλυση. Με αυτό το τρόπο υπολογίστηκε η επί τοις εκατό λύση της ανάσπασης 90 λεπτά μετά τη θρομβόλυση, και κατηγοριοποιήθηκε σε 3 ομάδες σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Schröder: πλήρης ($\geq 70\%$) λύση της ανάσπασης ST, μερική (30% to 70%) λύση της ανάσπασης ST, και καμία ($\leq 30\%$) λύση της ανάσπασης ST⁷.

Αγγειογραφική ανάλυση: Για την αγγειογραφική ανάλυση η διαδικασία έγινε σε δεύτερο χρόνο. Η ένοχος βλάβη αναγνωρίζεται σε δύο τουλάχιστον προβολές στην αγγειογραφία. Πραγματοποιήθηκαν ποσοτική στεφανιογραφία (QCA), μέτρηση ροής κατά TIMI, και υπολογισμός του αριθμού εικόνων κατά TIMI (TIMI frame count) σύμφωνα με μεθόδους που έχουν περιγραφεί.

Ποσοτική στεφανιογραφία: Τρεις διαδοχικές εικόνες από την ίδια φάση του καρδιακού κύκλου (κατά προτίμηση τελοδιαστολικές) αναλύθηκαν με ειδικό λογισμικό με σύστημα αυτόματης ανίχνευσης ορίων αυλού, χρησιμοποιώντας την αγγειογραφική προβολή που φαίνεται η μεγαλύτερη βαρύτητα της στένωσης και καταγράφηκαν το μήκος της βλάβης, η διάμετρος αναφοράς του αγγείου (RD), η ελάχιστη διάμετρος της βλάβης (MLD) και το ποσοστό στένωσης (DS%)²⁰.

Υπολογισμός ροής κατά TIMI: Ο υπολογισμός της ροής κατά TIMI έγινε στη στεφανιογραφική προβολή που απεικονίζεται το ένοχο αγγείο πριν την δίοδο σύρματος αγγειοπλαστικής²¹. Η ροή κατηγοριοποιήθηκε με βάση την υπάρχουσα ταξινόμηση σε:

- TIMI 0: Πλήρης απόφραξη της αρτηρίας που ανευρίσκεται η υπεύθυνη βλάβη
- TIMI 1: Μερική είσοδος του σκιαγραφικού μετά το σημείο της απόφραξης αλλά χωρίς αιμάτωση στο άπω τμήμα της αρτηρίας
- TIMI 2: Αιμάτωση στο άπω τμήμα αλλά επιβραδυμένη ροή σε σχέση με μια φυσιολογική αρτηρία
- TIMI 3: Πλήρης άρδευση του αποφραγμένου αγγείου με φυσιολογική ροή

Υπολογισμός TIMI frame count: Για την πιο λεπτομερή ποσοτικοποίηση της ροής στις στεφανιαίες αρτηρίες υπολογίστηκε ο δείκτης TIMI frame count στους ασθενείς οι οποίοι είχαν ροή κατά TIMI ≥ 2 . Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται από τον αριθμό των αγγειογραφικών καρτέ που απαιτούνται για το σκιαγραφικό να φτάσει συγκεκριμένα ανατομικά σημεία στην υπό μελέτη αρτηρία^{22, 23}.

Φορτίο θρόμβου (Thrombus Burden). Η παρουσία ενδοαυλικού θρόμβου στην αγγειογραφία καταγράφηκε και ταξινομήθηκε σε 5 βαθμίδες (G0-G5) σύμφωνα με την κλίμακα αγγειογραφικής ταξινόμησης του θρόμβου²⁴⁻²⁶. Σύμφωνα με αυτή την ταξινόμηση στη βαθμίδα G0 δεν ανευρίσκονται αγγειογραφικά χαρακτηριστικά θρόμβου· στη βαθμίδα G1, υπάρχει πιθανός θρόμβος με αγγειογραφικά χαρακτηριστικά όπως μειωμένη πυκνότητα σκιαγραφικού, αγγειογραφική θολερότητα, ανώμαλο περίγραμμα της βλάβης, ή ένας λείος κοίλος μηνίσκος στην περιοχή της βλάβης, ενδεικτικός αλλά όχι διαγνωστικός θρόμβου· στη βαθμίδα G2 υπάρχει βέβαιος αγγειογραφικός θρόμβος με τη μέγιστη διάσταση του $\leq 1/2$ διάμετρο αναφοράς του αγγείου· στη βαθμίδα G3 υπάρχει βέβαιος αγγειογραφικός θρόμβος αλλά με μέγιστη διάσταση του $>1/2$ αλλά <2 διαμέτρους· στη βαθμίδα G4 υπάρχει βέβαιος αγγειογραφικός θρόμβος με τη μέγιστη διάσταση του ≥ 2 διαμέτρους· ενώ στη βαθμίδα G5, υπάρχει πλήρης απόφραξη (αδυναμία υπολογισμού του θρομβωτικού φορτίου λόγω της ολικής απόφραξης του αγγείου). Ως αγγειογραφικά εμφανής θρόμβος ορίστηκε η παρουσία φορτίου θρόμβου βαθμίδας G2 ή μεγαλύτερης²⁶.

Λήψη εικόνων OCT. Η μελέτη με OCT πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το σύστημα OCT της εταιρείας LightLab (M3 LightLab system, Image-wire™, Westford, MA, USA). Ο καθετήρας Image-wire έχει εξωτερική διάμετρο 0,019 ίντσες και αποτελείται από μία οπτική ίνα για απεικόνιση διαμέτρου 0,006 ίντσας (<0.4 mm σε διάμετρο) και ένα άπω ακτινοσκιερό άκρο, το οποίο μοιάζει με τα συμβατικά οδηγιά σύρματα. Το σύστημα απεικόνισης M3 μπορεί να καταγράψει εικόνες διατομής με διακριτική ικανότητα 15 μm . Η ανάκτηση εικόνων έγινε με την μη αποφρακτική τεχνική. Σύμφωνα με αυτή τη τεχνική γίνεται συνεχής έγχυση σκιαγραφικού μέσω του οδηγού καθετήρα και μπορούν με αυτό τον τρόπο να ανακτηθούν εικόνες ποιότητας αντίστοιχης ή καλύτερης σε σχέση με αυτές που ανακτώνται με την αποφρακτική τεχνική^{18, 27, 28}. Ο απεικονιστικός καθετήρας image-wire τοποθετήθηκε στο υπό μελέτη αγγείο, σε τμήμα ευρισκόμενο απώτερα της ενόχους βλάβης και έγινε αυτόματη απόσυρση της οπτική ίνας (η οποία βρίσκεται εντός του καθετήρα) με ταχύτητα 3mm/s ενώ παράλληλα έγινε έγχυση σκιαγραφικού υλικού (Iodixanol 320, Visipaque®, GE Health Care, Ireland) από τον οδηγό καθετήρα για 3-6 δευτερόλεπτα, με ρυθμό έγχυσης περίπου 2-3ml/sec, επιτρέποντας έτσι την παρεκτόπιση του αίματος από την αρτηρία κατά την περίοδο απεικόνισης. Ο καθετηριαστής μπορούσε να επαναλάβει τη διαδικασία στην περίπτωση που οι ανακτώμενες εικόνες δεν είχαν καλή ποιότητα. Με αυτή τη διαδικασία καταγράφηκαν εικόνες από την υπό μελέτη βλάβη και εγγύς και άπω τμήματα αναφοράς, και έγινε αποθήκευση των εικόνων για ανάλυση σε δεύτερο χρόνο στο εργαστήριο²⁷.

Ανάλυση εικόνων OCT. Οι εικόνες που καταγράφησαν αναλύθηκαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές χρησιμοποιώντας επικυρωμένα κριτήρια για το χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας με βάση την OCT^{18, 29}. Οι εικόνες με κακή ποιότητα αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Η ανάλυση της πλάκας συμπεριελάμβανε όλες τις εικόνες που ανακτήθηκαν από την ένοχο βλάβη και δεν είχαν μορφολογία φυσιολογικού αγγείου. Το λιπιδικό περιεχόμενο υπολογίστηκε με ημιποσοτικό τρόπο μετρώντας την ασίδα του λιπιδικού πυρήνα (τεταρτημόρια) στην περιοχή που ήταν μέγιστη. Κάθε πλάκα με λιπιδικό πυρήνα σε ≥ 2 τεταρτημόρια ορίστηκε ως πλούσια σε λιπίδια²⁹.

Η μέτρηση του πάχους της ινώδους κάψας πραγματοποιήθηκε: 1) στο λεπτότερο σημείο πάνω από λιπιδικό πυρήνα κατά μήκος της βλάβης (ελάχιστο πάχος

κάψας), καθώς και 2) στην περίπτωση ύπαρξης ρήξης της πλάκας, στο λεπτότερο σημείο της κάψας στην περιοχή που εντοπίζεται η ρήξη της πλάκας (πάχος ρηχθείσας κάψας). Για τη δεύτερη αυτή μέτρηση, ως ρήξη της πλάκας ορίστηκε ως η σταθερή διαταραχή της συνέχειας της κάψας σε ≥ 3 διαδοχικές εικόνες διατομής. Στις ρηχθείσες πλάκες, η υπολειπόμενη ινώδης κάψα ταυτοποιήθηκε ως ενδοαυλική προσεκβολή ευρισκόμενη ανάμεσα στον αυλό και στην κοιλότητα της πλάκας, και το πάχος της μετρήθηκε στο λεπτότερο σημείο (πάχος ρηχθείσας κάψας). Για όλες τις μετρήσεις πάχους της ινώδους κάψας χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος 3 μετρήσεων.

Σε όλες τις περιπτώσεις ρήξης, έγινε ανάλυση και καταγραφή της συχνότητας των πλακών με ρήξη στον αυχένα ή στο κέντρο της πλάκας, της θέσης τους σε σχέση με τον ελάχιστο αυλό, του μήκους της ρήξης, και της απόστασης μεταξύ σημείου ρήξης και σημείου ελαχίστου αυλού.

Ως ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα (TCFA) ορίστηκε η πλούσια σε λιπίδια πλάκα με ελάχιστο πάχος κάψας $\leq 65 \mu\text{m}^2$. Καταγράφηκε επίσης η παρουσία θρόμβου και ρήξης. Ο ενδοστεφανιαίος θρόμβος ταυτοποιήθηκε ως μάζα μετρίου έντασης σήματος η οποία προβάλλει στον αυλό χωρίς εμφανή σύνδεση με το αγγειακό τοίχωμα.

Στατιστική ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS (Έκδοση 16.0 IBM). Τα δεδομένα εκφράζονται ως σταθερή τιμή \pm σταθερή απόκλιση για συνεχείς μεταβλητές και σαν ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων εξετάστηκαν με τη δοκιμασία χ^2 test ή τη δοκιμασία Fisher's exact για κατηγορικές μεταβλητές, και για συνεχείς μεταβλητές με τις δοκιμασίες Student's t-test, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis ή ανάλυσης μεταβλητότητας (ANOVA), αναλόγως της περίπτωσης. Η συσχέτιση μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών υπολογίστηκε με τη συσχέτιση κατά Pearson. Έγινε ανάλυση με καμπύλη receiver operating characteristic (ROC) ώστε να ταυτοποιηθεί μία τιμή ουδού για το πάχος της ινώδους πλάκας που μπορεί να προβλέψει ροή III κατά TIMI. Μονοπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για την αναγνώριση κλινικών, αγγειογραφικών και OCT παραμέτρων που συσχετίζονται με ροή III κατά TIMI. Τιμή p μικρότερη από 0.05 χρησιμοποιήθηκε για να ορίσει στατιστική σημαντικότητα. Όλες οι κλινικές, αγγειογραφικές και OCT παράμετροι που είχαν στατιστική σημαντικότητα στη μονοπαραγοντική ανάλυση ελέγχθηκαν με πολυπαραγοντική ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση. Το στατιστικό Hosmer-Lemeshow χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της καλής εφαρμογής του

μοντέλου. Η συγγραμικότητα των ανεξαρτήτων μεταβλητών ελέγχθηκε με το πλέγμα συσχέτισης και οι συγγραμικές μεταβλητές αποκλείστηκαν από το μοντέλο.

5.5. Αποτελέσματα

Κλινικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών. Έγινε ανάκτηση εικόνων OCT από 59 ασθενείς. Τέσσερις ασθενείς (6,8%) αποκλείστηκαν από τη μελέτη εξαιτίας ανεπαρκούς λήψης εικόνων καλής ανάλυσης (σε δύο από τους ασθενείς [ροή TIMI 0] η μορφολογία της πλάκας δεν μπορούσε να εκτιμηθεί εξαιτίας υψηλής ποσότητας υπολειπόμενου θρόμβου [ο οποίος λόγω της υψηλής εξασθένησης του σήματος δεν επέτρεπε την επαρκή μελέτη του αγγειακού τοιχώματος], και σε δύο περιπτώσεις [ροή TIMI II και III, αντίστοιχα] εξαιτίας της ανεπαρκούς απομάκρυνσης του αίματος από την εξεταζόμενη περιοχή).

Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας ήταν $3,08 \pm 0,97$ ώρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη, και δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης 600 mg μαζί με την τενεκτεπλάση. Η φαρμακευτική αγωγή μετά τη θρομβόλυση περιελάμβανε σε όλους τους ασθενείς ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, β-αναστολείς, στατίνες, και αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης εκτός επί ύπαρξης αντενδείξεων. Εικοσιπέντε ασθενείς είχαν ροή TIMI III, 15 είχαν ροή TIMI II και 15 ασθενείς είχαν ροή TIMI 0-I. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 5.1. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται κι αυτά στον Πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1. Κλινικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών.

	TIMI III	TIMI ≤II	Τιμή p
Αριθμός ασθενών (n)	25	30	
Ηλικία (έτη)	58,6±13,0	62,1±10,1	0,28
Φύλο (άρρεν) (%)	22 (88,0)	28 (93,3)	0,65
Χρόνος μέχρι τη χορήγηση θρομβόλυσης (ώρες)	3,1±0,99	3,07±0,90	0,91
Χρόνος από τη θρομβόλυση μέχρι τον καθετηριασμό (ώρες)	33,16±6,06	33,90±6,91	0,68
Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, n (%)			
Κάπνισμα	15 (60,0)	20 (66,7)	0,78
Υπέρταση	15 (60,0)	15 (50,0)	0,59
Δυσλιπιδαιμία	18 (72,0)	20 (66,7)	0,78
Σακχαρώδης διαβήτης	10 (40,0)	15 (50,0)	0,59
Οικογενειακό ιστορικό	9 (36,0)	10 (33,3)	0,99
Φαρμακευτική αγωγή προ του συμβάντος, n (%)			
Στατίνες	10 (40,0)	9 (30,0)	0,57
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II	12 (48,0)	9 (30,0)	0,26
Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	7 (28,0)	7 (23,3)	0,76
Βήτα αναστολείς	5 (20,0)	4 (13,3)	0,72
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	6 (24,0)	5 (16,7)	0,52
Φαρμακευτική αγωγή από τη θρομβόλυση μέχρι τον καθετηριασμό, n(%)			
Στατίνες	26 (86,7)	22 (88,0)	0,99
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II	24 (80,0)	19 (76,0)	0,75
Λύση ανάσπασης ST διαστήματα στα 90 λεπτά			0,0001
Πλήρης λύση (≥70%)	17 (68,0)	4 (13,3)	
Μερική λύση (<70% και >30%)	4 (16,0)	12 (40,0)	
Χωρίς λύση (≤30%)	4 (16,0)	14 (46,7)	

Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή n (%).

Πίνακας 5.2. Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά.

	TIMI III (n=25)	TIMI ≤II (n=30)		Τιμή p	
Ροή κατά TIMI	III	0	I	II	
n	25	6	9	15	
CTFC*	21,84±6,02	-	-	44,13±11,87	<0,0001
Ποσοτική στεφανιογραφία					
RD† (mm)	2,93±0,34	2,89±0,5		0,68	
MLD‡ (mm)	0,76±0,25	0,66±0,24		0,12	
DS§ (%)	74,4±7,10	77,2±7,20		0,15	
Μήκος βλάβης (mm)	7,72±1,59	7,86±1,82		0,77	
Ένοχο αγγείο				0,44	
LAD	10 (40,0)	16 (53,3)			
LCx¶	4 (16,0)	2 (6,7)			
RCA#	11 (44,0)	12 (40,0)			
Αγγειογραφικό τμήμα				0,12	
Εγγύς	8 (32,0)	11 (36,7)			
Μέσο	15 (60,0)	11 (36,7)			
Άπω	2 (8,0)	8 (26,7)			
Ασβεστώσεις	4 (16,0)	9 (30,0)		0,34	
Έκκεντρη βλάβη	14 (56,0)	18 (60,0)		0,79	
ΑΕΤ**	5 (20,0)	14 (46,7)		0,05	
Φορτίο θρόμβου				0,02††	
Βαθμίδα G0	15 (60,0)	12 (40,0)			
Βαθμίδα G1	5 (20,0)	4 (13,3)			
Βαθμίδα G2	5 (20,0)	1 (3,3)			
Βαθμίδα G3	0 (0)	7 (23,3)			
Βαθμίδα G4	0 (0)	0 (0)			
Βαθμίδα G5	0 (0)	6 (20,0)			
Ταξινόμηση βλάβης κατά AHA/ACC				0,06	
A	2 (8,0)	0 (0)			
B1	12 (48,0)	7 (23,3)			
B2	11 (44,0)	22 (73,3)			
C	0 (0)	1 (3,3)			

*Διορθωμένο TIMI Frame Count, †Διάμετρος αναφοράς, ‡Ελάχιστη διάμετρος αυλού, §Στένωση (%), ||Πρόσθιος κατιόντας, ¶Περισπώμενη αρτηρία, #Δεξιά στεφανιαία αρτηρία, **Αγγειογραφικά εμφανής θρόμβος, ††Υπολογισμένο με δοκιμασία Mann-Whitney. Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή n (%).

Αγγειογραφική ανάλυση

Τα αγγειογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 5.2. Έξι ασθενείς είχαν ροή TIMI 0, 9 ασθενείς ροή TIMI I, 15 ασθενείς ροή TIMI II, και 25 ασθενείς ροή TIMI III. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στη διάμετρο αναφοράς, το μήκος της βλάβης, την ελάχιστη διάμετρο αυλού και την επί της εκατό στένωση.

Το αυξημένο φορτίο θρόμβο συσχετίστηκε με μειωμένη ροή (Πίνακας 5.2). Το TIMI Frame Count ήταν χαμηλότερο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε ασθενείς με ροή TIMI II ($21,84 \pm 6,02$ έναντι $44,13 \pm 11,87$, $p < 0,0001$).

Ανάλυση εικόνων OCT

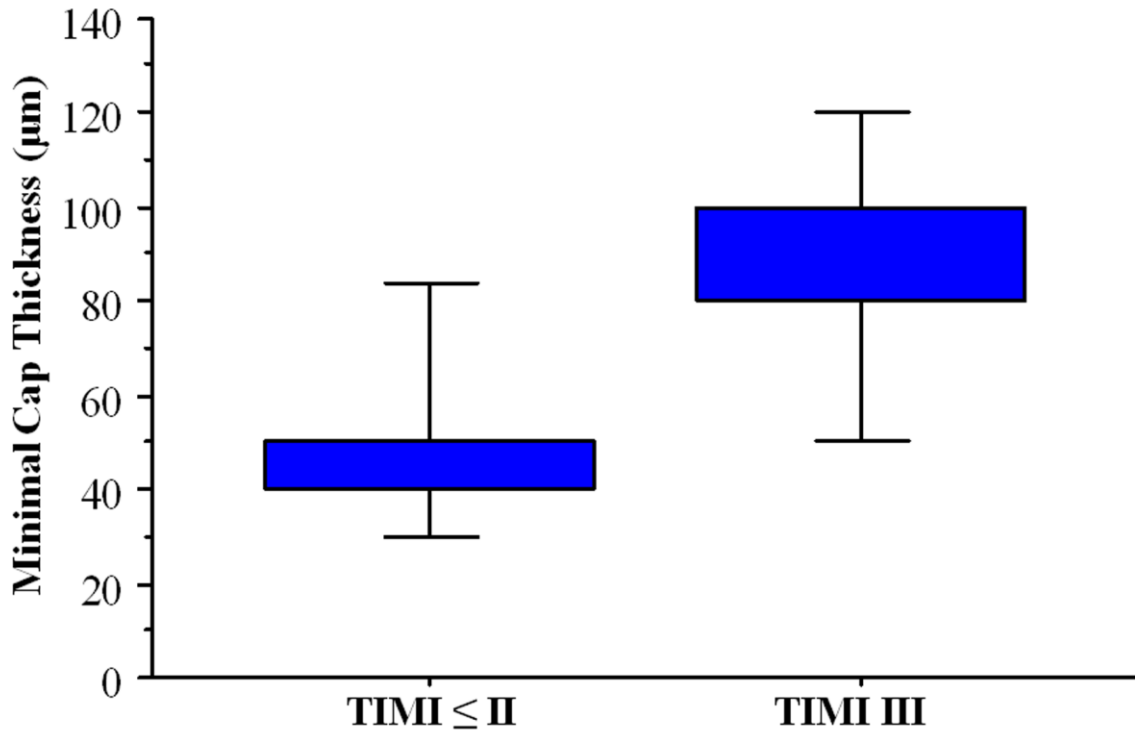
Όλες οι ένοχες πλάκες ($n=55$) απεικονίστηκαν επιτυχώς χωρίς επιπλοκές ή ανεπιθύμητα συμβάντα κατά την επέμβαση. Οι εικόνες που δεν αναλύθηκαν εξαιτίας της κακής ποιότητας συνιστούσαν κάτω από το $<10\%$ των εικόνων που καταγράφηκαν, με τη μεγάλη πλειοψηφία να είναι από τοποθεσίες κοντά στα τμήματα αναφοράς. Ο Πίνακας 5.3 συνοψίζει τα ευρήματα από τη μελέτη με OCT.

Το ελάχιστο πάχος κάψας ήταν αυξημένο στους ασθενείς με ροή TIMI III σε σύγκριση με αυτούς με ροή $TIMI \leq II$ ($87 \pm 26 \mu m$ vs. $48 \pm 18 \mu m$, $p < 0,0001$) (Εικόνα 5.1). Επιπρόσθετα, η επίπτωση των ρηχθείσων ενόχων πλακών ήταν αυξημένη σε ασθενείς με ροή $TIMI \leq II$ σε σύγκριση με ασθενείς με ροή TIMI III ($n=21$, 70% vs. $n=6$, 24% , $p=0,001$). Ο αριθμός τεταρτημορίων λιπιδικού πυρήνα ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στις ένοχες πλάκες ασθενών με ροή $TIMI \leq II$ σε σύγκριση με αυτούς με ροή TIMI III (διάμεσος 3 (εύρος 2) έναντι διάμεσος 2 (εύρος 1), $p < 0,001$). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των πλακών πλουσίων σε λιπίδια, στις ασβεστώσεις ή στο θρόμβο ανάμεσα στην ομάδα με ροή TIMI III και την ομάδα με ροή $TIMI \leq II$ (πλάκα πλούσια σε λιπίδια: $84,0\%$ vs. $96,7\%$, $p=0,16$; ασβεστώσεις: $56,0\%$ vs. $46,7\%$, $p=0,59$; Θρόμβος: $60,0\%$ vs. $70,0\%$, $p=0,57$). Αντιπροσωπευτικά περιστατικά ασθενών με ροή TIMI II και ροή TIMI III παρουσιάζονται στις Εικόνες 5.2 και 5.3, αντίστοιχα.

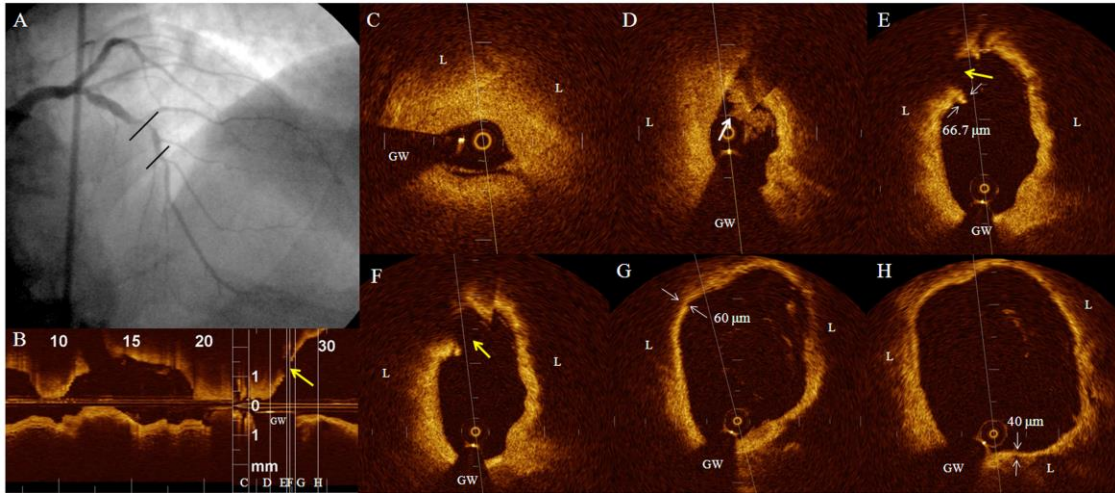
Πίνακας 5.3. Χαρακτηριστικά της πλάκας.

	TIMI III (n=25)	TIMI ≤II (n=30)	Τιμή p
Αριθμός τεταρτημορίων με λιπιδικό πυρήνα			0,0007*
0	0	0	
1	5 (20,0)	1 (3,3)	
2	12 (48,0)	7 (23,3)	
3	6 (24,0)	8 (26,7)	
4	2 (8,0)	14 (46,7)	
Πλάκα πλούσια σε λιπίδια	20 (80,0)	29 (96,7)	0,08
TCFA†	4 (16,0)	24 (80,0)	< 0,0001
Ελάχιστο πάχος κάψας (μm) (σε όλη την πλάκα)	87±26	48±18	< 0,0001
Ρήξη	6 (24,0)	21 (70,0)	0,001
Θρόμβος	15 (60,0)	21 (70,0)	0,57

*Υπολογισμένο με δοκιμασία Mann-Whitney, †Ίνοαθήρωμα με λεπτή κάψα. Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή n (%).

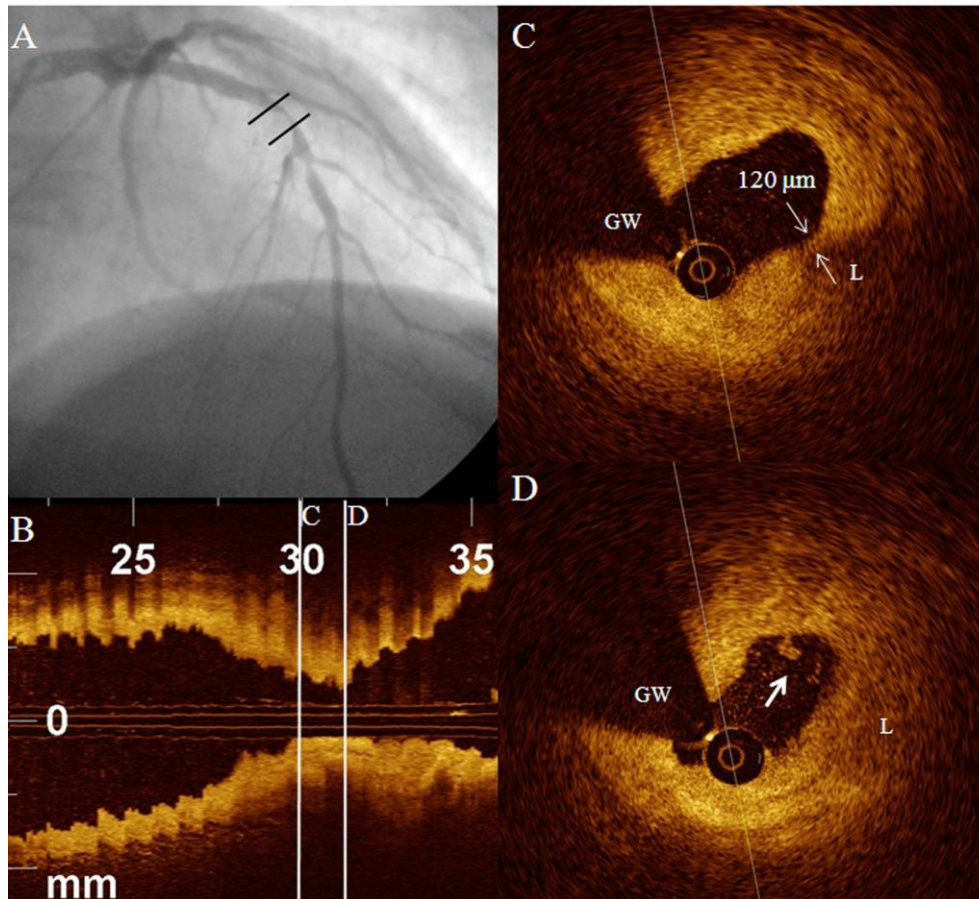


Εικόνα 5.1. Κατανομή του ελάχιστου πάχους κάψας σε ασθενείς με ροή TIMI \leq II και σε ασθενείς με ροή TIMI III στο ένοχο αγγείο. Το ελάχιστο πάχος της κάψας ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με ροή TIMI III ($p < 0,0001$). Το κάτω μέρος των κουτιών αντιστοιχεί στο πρώτο τεταρτημόριο, το πάνω μέρος στο 3 τεταρτημόριο και η γραμμή στη μέση αντιπροσωπεύει το διάμεσο. Οι γραμμές αντιστοιχούν στο 10° και στο 90° τεταρτημόριο.



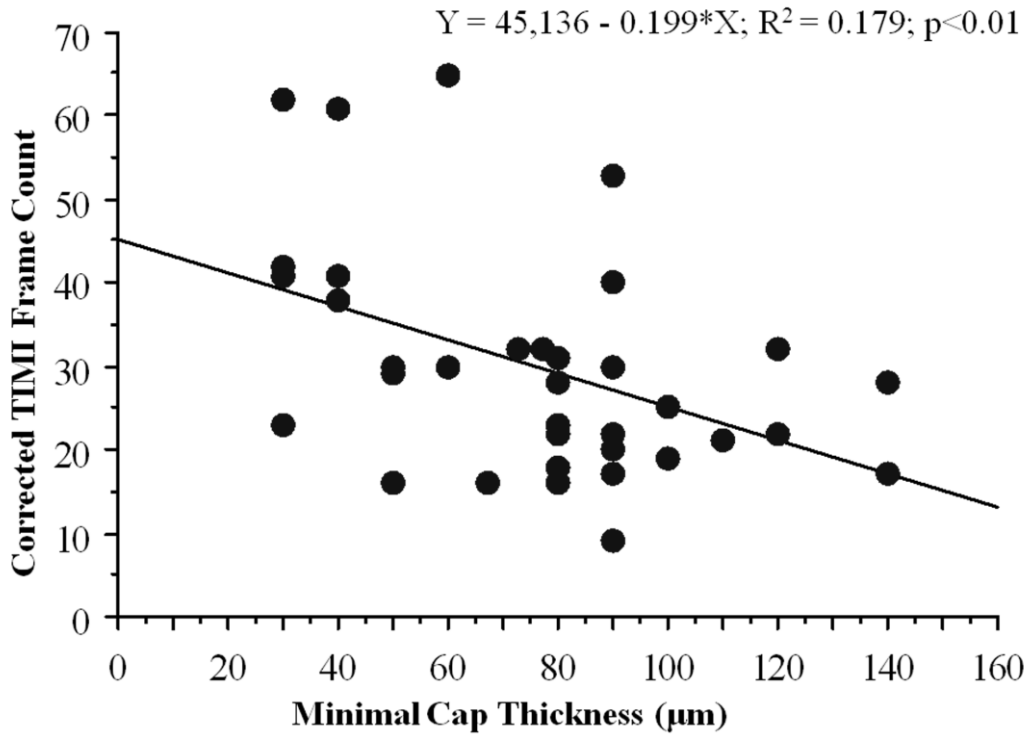
Εικόνα 5.2. Αντιπροσωπευτικές εικόνες OCT από την ένοχη βλάβη ενός ασθενούς με ροή TIMI II.

(A) Στεφανιογραφία της ένοχης βλάβης στον πρόσθιο κατιόντα. Η μελέτη με OCT πραγματοποιήθηκε στο τμήμα που ορίζεται από τις γραμμές. (B) Επιμήκης προβολή της ένοχης βλάβης με OCT. Το βέλος δείχνει το σημείο της ρήξης. (C) Περιοχή ελαχίστου αυλού με κατά κύριο λόγο ινώδη πλάκα και μικρό λιπιδικό πυρήνα από την 11^η ως τη 3^η ώρα. (D) Θρόμβος (βέλος) προσκολλημένος στο αγγειακό τοίχωμα. (E) και (F) Ρήξη της πλάκας (κίτρινο βέλος) στην περιοχή λιπιδικού πυρήνα που επιδεικνύεται σε συνεχείς εικόνες και μέτρηση του πάχους της ρηχθείσας κάψας (λευκά βέλη). (G) Μέτρηση της σχετιζόμενης με τη ρήξη ινώδους κάψας (βέλη). (H) Μέτρηση του ελαχίστου πάχους κάψας (βέλη) σε μία γειτνιαζούσα περιοχή. L=λιπιδικός πυρήνας, GW=οδηγό σύρμα

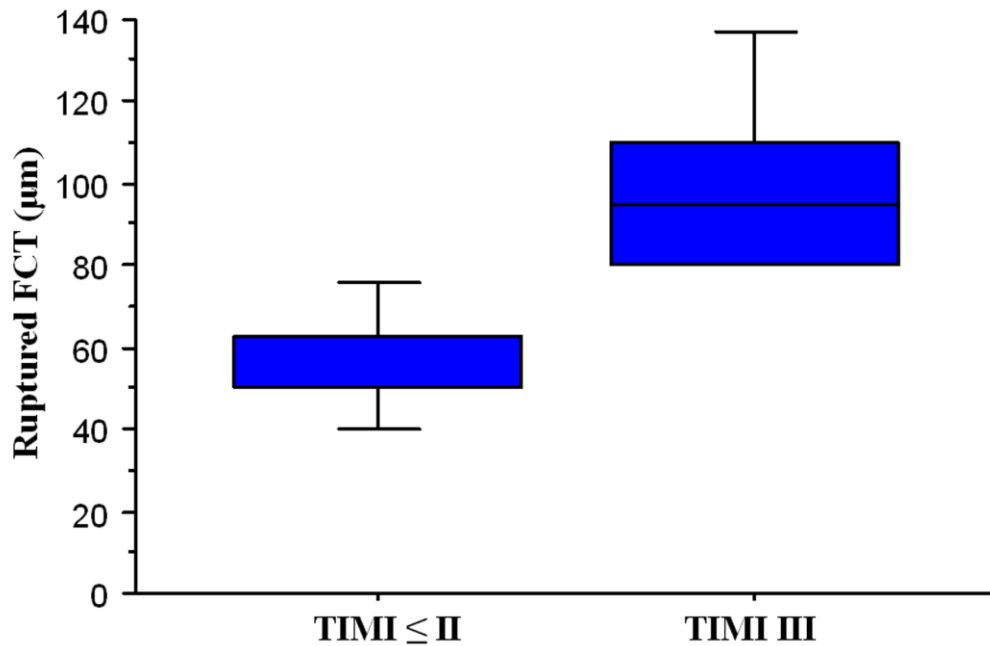


Εικόνα 5.3. Αντιπροσωπευτικές εικόνες OCT από την ένοχη βλάβη ενός ασθενούς με ροή TIMI III.

(A) Στεφανιογραφία της ένοχης βλάβης στον πρόσθιο κατιόντα. Η μελέτη με OCT πραγματοποιήθηκε στο τμήμα που ορίζεται από τις γραμμές. (B) Επιμήκης προβολή της ένοχης βλάβης με OCT. (C) Περιοχή ελαχίστου αυλού όπου ανευρίσκεται και η λεπτότερη κάψα (βέλη) με πάχος 120 μm . (D) Μικρά κομμάτια θρόμβου στον αυλό (βέλος). L=λιπιδικός πυρήνας, GW=οδηγό σύρμα.



Εικόνα 5.4. Συσχέτιση του διορθωμένου TIMI frame count με το ελάχιστο πάχος κάψας.



Εικόνα 5.5. Κατανομή του πάχους ρηχθείσας κάψας (ruptured FCT) σε ασθενείς με ροή TIMI \leq II και σε ασθενείς με ροή TIMI III. Το πάχος ρηχθείσας κάψας ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με ροή TIMI III ($p < 0,0001$). Το κάτω μέρος των κουτιών αντιστοιχεί στο πρώτο τεταρτημόριο, το πάνω μέρος στο 3 τεταρτημόριο και η γραμμή στη μέση αντιπροσωπεύει το διάμεσο. Οι γραμμές αντιστοιχούν στο 10^ο και στο 90^ο τεταρτημόριο.

Εξερευνήσαμε περαιτέρω τη συσχέτιση μεταξύ χαρακτηριστικών της πλάκας και της ροής κατά TIMI. Στους ασθενείς με ροή TIMI 0-I το ελάχιστο πάχος κάψας ήταν $41 \pm 7 \mu\text{m}$, για ασθενείς με ροή TIMI II $55 \pm 23 \mu\text{m}$, και για αυτούς με ροή TIMI III $87 \pm 26 \mu\text{m}$ ($p < 0,0001$). Σε ασθενείς με ροή TIMI II ή III, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ CTFC και ελάχιστου πάχους κάψας ($r = -0,423$, $p < 0,01$) (Εικόνα 5.4). Η ρήξη της πλάκας ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με ροή TIMI 0-I από ότι σε ασθενείς με ροή TIMI II and III ($n = 13$ (86,7%) για TIMI 0-1, $n = 8$ (53,3%) για TIMI II και $n = 6$ (24%) για TIMI III, $p < 0,001$). Επιπρόσθετα, ο αριθμός των τεταρτημορίων λιπιδικού πυρήνα ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με ροή TIMI 0-I από ότι σε ασθενείς με ροή TIMI II και III (διάμεσος 4, (εύρος 1) έναντι διάμεσος 3 (εύρος 2) έναντι διάμεσος 2 (εύρος 1), $p = 0,001$). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες με διαφορετικό βαθμό ροής στην επίπτωση των ασβεστώσεων, του θρόμβου, ή της πλάκας πλούσιας σε λιπίδια (πλάκα πλούσια σε λιπίδια: 100% για TIMI 0-I, 93,3% για TIMI II, 84,0% για TIMI III, $p = 0,22$ · ασβεστώσεις: 33,3% για TIMI 0-I, 60% για TIMI II, 56% για TIMI III, $p = 0,27$ · θρόμβος: 73,3% για TIMI 0-I, 66,7% για TIMI II, 60% για TIMI III, $p = 0,69$).

Σε ασθενείς με ρηχθείσες πλάκες, τόσο το ελάχιστο πάχος πλάκας όσο και το πάχος της ρηχθείσας κάψας ήταν μεγαλύτερα σε ασθενείς με ροή TIMI III ($83 \pm 35 \mu\text{m}$ έναντι $41 \pm 10 \mu\text{m}$, $p < 0,0001$ · $100 \pm 23 \mu\text{m}$ έναντι $57 \pm 15 \mu\text{m}$, $p < 0,0001$) (Εικόνα 5.5). Επιπλέον, το ελάχιστο πάχος κάψας παρουσίαζε ισχυρή συσχέτιση με το πάχος ρηχθείσας κάψας ($r = 0,815$, $p < 0,0001$). Στις ρηχθείσες πλάκες, δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα με ροή TIMI 0-II και την ομάδα με ροή TIMI III όσον αφορά το μέσο μήκος της ρήξης ($3,43 \pm 2,24 \text{mm}$ έναντι $2,81 \pm 2,06 \text{mm}$, $p = 0,53$), τη μέση απόσταση από το σημείο της μέγιστης στένωσης ($2,69 \pm 2,00 \text{mm}$ έναντι $3,35 \pm 2,69 \text{mm}$, $p = 0,47$), την επίπτωση των ασθενών με ρήξη στον αυχένα της πλάκας (57% έναντι 50%, $p = 0,99$), και την επίπτωση των πλακών με ρήξη απώτερα του σημείου του ελαχίστου αυλού (62% έναντι 67%, $p = 0,99$).

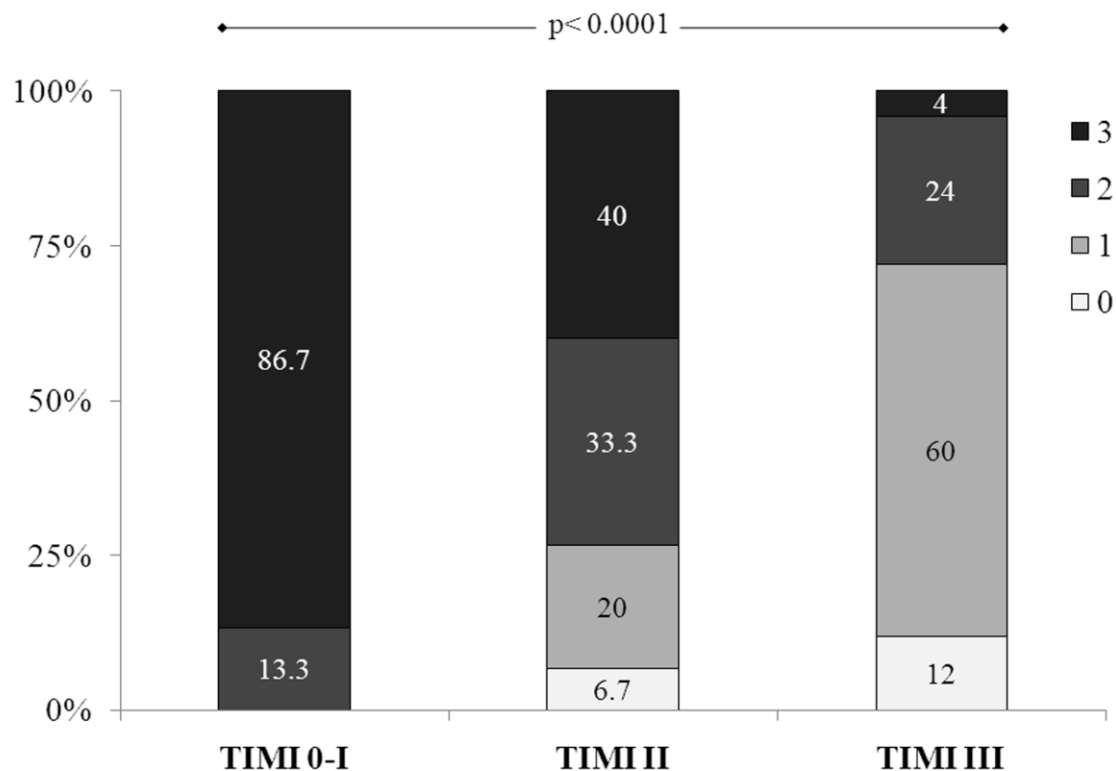
Υπήρχαν 27 ασθενείς με αγγειογραφικό φορτίο θρόμβου βαθμίδας G0, 9 με βαθμίδα G1, 6 με βαθμίδα G2, 7 με βαθμίδα G3, 1 με βαθμίδα G4 and 5 βαθμίδα G5. Το αγγειογραφικό φορτίο θρόμβου ήταν αυξημένο σε ασθενείς με ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα (διάμεσο 1, εύρος 2) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα (διάμεσο 0, εύρος 2, $p < 0,05$). Υπήρχε μία τάση για αυξημένο αγγειογραφικό φορτίο θρόμβου σε ασθενείς με ρήξη της πλάκας, η οποία δεν έφτασε

στατιστική σημαντικότητα (ρήξη: διάμεσο 1, εύρος 2· χωρίς ρήξη διάμεσο 0, εύρος 2, $p=0,13$).

Οι βλάβες χωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την ύπαρξη ή μη λεπτής κάψας ($\leq 65\mu\text{m}$), ρήξης, και πλάκας πλούσιας σε λιπίδια. Δύο ή περισσότερα χαρακτηριστικά παρατηρήθηκαν στο 86,7% (26 από 30) των ασθενών με ροή TIMI \leq II, σε σύγκριση με μόλις το 28% (7 από 25) των ασθενών με ροή TIMI III ($p<0,0001$). Αντίστοιχα, \leq 1 χαρακτηριστικό παρατηρήθηκε στο 72% (18 από 25) των ασθενών με ροή TIMI III, σε σύγκριση με 13,3% (4 από 30) των ασθενών με ροή TIMI \leq II ($p<0,0001$) (Εικόνα 5.6).

Η ανάλυση ευαισθησίας-ειδικότητας έδειξε ότι το πάχος της κάψας είχε καλή ικανότητα στο να κατατάσσει τους ασθενείς σε ασθενείς με ροή TIMI III στο ένοχο αγγείο και ροή TIMI \leq II (AUC=0.885, $p<0,001$). Επιπρόσθετα, το πάχος κάψας $\geq 78.5\mu\text{m}$ παρουσιάζει τη μέγιστη ικανότητα για να διαχωρίσει τους ασθενείς στις δύο ομάδες (ευαισθησία=80%, ειδικότητα=90%).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας τη ροή TIMI III σαν ανεξάρτητη μεταβλητή έδειξε ότι οι μεταβλητές που συσχετιζόνταν με τη ροή TIMI III ήταν η παρουσία αγγειογραφικά εμφανούς θρόμβου (σχετικός κίνδυνος (OR) 0,286; 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI) 0,085-0,963), η παρουσία ρήξης της πλάκας (OR 0,135; 95% CI 0,041-0,452), ο αριθμός των τεταρτημορίων λιπιδικού πυρήνα (OR 0,318; 95% CI 0,160-0,632) και το ελάχιστο πάχος κάψας (OR για αύξηση $10\mu\text{m}$ 2,078; 95% CI 1,433-3,177). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης (Πίνακας 5.4), συμπεριλάβαμε την παρουσία αγγειογραφικά εμφανούς θρόμβου, την παρουσία ρήξης της πλάκας, τον αριθμό των τεταρτημορίων λιπιδικού πυρήνα και το ελάχιστο πάχος κάψας. Το φορτίο θρόμβου δε συμπεριλήφθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση, καθώς παρουσίαζε συγγραμικότητα με την παρουσία αγγειογραφικά εμφανούς θρόμβου. Μόνο το ελάχιστο πάχος της κάψας είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με το βαθμό ροής TIMI III (OR για αύξηση $10\mu\text{m}$ 1,84; 95% CI 1,23-2,76).



Εικόνα 5.6. Διάγραμμα που δείχνει τον αριθμό των χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου της ένοχης αθηρωματικής πλάκας (λεπτή κάψα [$\leq 65\mu\text{m}$], πλάκα πλούσια σε λιπίδια και ρήξη της πλάκας) σε συνάρτηση με τη ροή κατά TIMI. 0: κανένα χαρακτηριστικό, 1: ένα χαρακτηριστικό, 2: συνύπαρξη 2 χαρακτηριστικών, 3: παρουσία και των 3 χαρακτηριστικών.

Πίνακας 5.4. Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων που παρουσίασαν συσχέτιση με ροή TIMI III μετά τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας.

Μεταβλητή	Σχετικός κίνδυνος	95% CI	p-value
Αγγειογραφικά εμφανής θρόμβος	0,43	0,08-2,21	0,36
Αύξηση του ελαχίστου πάχους κάψας κατά 10 μm	1,84	1,23-2,76	0,003
Ρήξη	0,52	0,21-1,37	0,44
Αριθμός τεταρτημορίων λιπιδικού πυρήνα	0,54	0,2-1,42	0,19

5.6. Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι οι βλάβες των ασθενών με STEMI και ροή TIMI III μετά από θρομβόλυση έχουν αυξημένο ελάχιστο πάχος κάψας, χαμηλότερη επίπτωση ρήξης της πλάκας και χαμηλότερο αριθμό τεταρτημορίων λίπους σε σχέση με τους ασθενείς με ροή TIMI <II. Συνεπώς η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αναδεικνύει τη συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας και της έκβασης της θρομβόλυσης.

Παρότι η θρομβόλυση έχει δείξει ότι μειώνει τη θνησιμότητα, μόνο περίπου οι μισοί ασθενείς επιτυγχάνουν την πλήρη αποκατάσταση της ροής στο αποφραγμένο αγγείο μετά από θρομβόλυση 18-36 ώρες μετά τη χορήγηση θεραπείας³⁰. Ορισμένοι παράγοντες που μπορεί να προβλέψουν την αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής μετά από θρομβόλυση έχουν αναγνωριστεί^{4, 5}. Σε προηγούμενες μελέτες έχει δείξει ότι το χαμηλό σωματικό βάρος και το ιστορικό καπνίσματος αποτελούν κλινικούς παράγοντες που καθορίζουν τη ροή στην αποφραγμένη αρτηρία 90 λεπτά μετά από τη θρομβόλυση⁵. Επιπρόσθετα, η παρουσία μεγάλου βαθμού στένωσης, η τοποθεσία της ένοχης βλάβης στο αριστερό στεφανιαίο δέντρο, η εικόνα σφύζουσας ροής, η μικρή διάρκεια βατότητας, η μικρότερη ελάχιστη διάμετρος αυλού, και το κλάσμα εξώθησης 90 λεπτά μετά τη θρομβόλυση καθορίζουν όλα σε σημαντικό βαθμό τη στεφανιαία ροή μετά από θρομβόλυση⁴. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σχέση μεταξύ μορφολογίας της ένοχης πλάκας και αποκατάστασης ροής μετά από θρομβόλυση, πιθανότατα εξαιτίας της έλλειψης απεικονιστικών μεθόδων με την απαραίτητη διακριτική ικανότητα για την απεικόνιση της μικρομορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας. Πρόσφατα, η χρησιμοποίηση της OCT στην κλινική πράξη έδωσε τη δυνατότητα για την αξιόπιστη ανίχνευση των διαφορετικών συστατικών της πλάκας, όπως του λιπιδικού πυρήνα, της υπερκείμενης ινώδους κάψας, των ασβεστώσεων και των εναποθέσεων θρόμβου^{11, 14, 19, 29, 31}.

Η αποτυχία της θρομβόλυσης σε ένα μεγάλο ποσοστό φαίνεται ότι οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση ιστικού παράγοντα. Πράγματι, η χορήγηση ενός μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του ιστικού παράγοντα είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του χρόνου λύσης του θρόμβου από ιστικού τύπου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και τη μείωση του ποσοστού επανέμφραξης³². Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να ερμηνευτούν σε παθοφυσιολογικό επίπεδο από τα

αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα. Οι μορφολογικοί παράγοντες που βρέθηκαν ότι επηρεάζουν τη στεφανιαία ροή μετά από θρομβόλυση ήταν το πάχος της ινώδους κάψας, το λιπιδικό περιεχόμενο, και η παρουσία ρήξης της πλάκας. Παρότι το πάχος της ινώδους κάψας βρέθηκε ότι είναι η μοναδική ανεξάρτητη μεταβλητή που σχετίζεται με τη ροή κατά TIMI μετά τη θρομβόλυση και οι άλλες δύο μεταβλητές παρουσίασαν συσχέτιση όπως φάνηκε στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ένα βασικό ρόλο για τα μακροφάγα σε πλάκες με ρήξη, λεπτή ινώδη κάψα, και αυξημένο λιπιδικό περιεχόμενο³³⁻³⁷. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση των μακροφάγων παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με το περιεχόμενο ιστικού παράγοντα στην πλάκα, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή του ιστικού παράγοντα στη διαδικασία αυτή^{38, 39}.

Παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι όλα τα προαναφερθέντα μορφολογικά χαρακτηριστικά (λεπτή ινώδης κάψα, διήθηση από μακροφάγα, έκταση λιπιδικού πυρήνα) περιλαμβάνονται στον ορισμό του ινοαθηρώματος με λεπτή κάψα (TCFA)³⁷, του τύπου πλάκας που θεωρείται ότι ενέχει το μεγαλύτερο κίνδυνο για την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου³⁶. Πράγματι, η πλειοψηφία των πλακών (64%) χωρίς πλήρη αποκατάσταση της ροής μετά από θρομβόλυση παρουσίαζαν όλα τα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου: λεπτή κάψα $\leq 65\mu\text{m}$, πλάκα με λιπιδικό πυρήνα σε ≥ 2 τεταρτημόρια, και ρήξη. Αντιθέτως, μόλις το 4% των ενόχων αγγείων με ροή III κατά TIMI είχαν και τα 3 μορφολογικά χαρακτηριστικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι **όλοι** οι ασθενείς με ροή κατά TIMI 0 ή I και το 73,3% των ασθενών με ροή κατά TIMI II είχαν ≥ 2 από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά στην ένοχη βλάβη. Αυτά τα ευρήματα τονίζουν τη σημασία της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας στην αποκατάσταση της βατότητας του ενόχου αγγείου μετά από θρομβόλυση σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι το ελάχιστο πάχος κάψας είναι η μόνη μεταβλητή που μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα τη ροή στο ένοχο αγγείο μετά από θρομβόλυση. Η αλληλεπίδραση του λιπιδικού περιεχομένου και τη ρήξης με το ελάχιστο πάχος κάψας μπορεί να εξηγήσει τα ευρήματά μας^{19, 36}. Επιπρόσθετα, αν και ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη επαρκούσε να αναδείξει το ρόλο που διαδραματίζει η μορφολογία της ενόχου πλάκας στην επίτευξη αποτελεσματικής λύσης του θρόμβου, η στατιστική ισχύς ήταν περιορισμένη για να αναδείξει την ανεξάρτητη επίδραση της ρήξης της πλάκας και του λιπιδικού περιεχομένου. Σε μελέτες με IVUS έχει βρεθεί πως η ρήξη της πλάκας η οποία είναι μεγάλου μεγέθους

και συμβαίνει στον εγγύς αυχένα της πλάκας έχει σχέση με την κλινική εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST συχνότερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST. Επιπρόσθετα, παρατηρήσεις από την ερευνητική μας ομάδα έχουν δείξει την αλληλεπίδραση των χαρακτηριστικών της ρηχθείσας πλάκας με το κλινικό σύνδρομο⁴⁰. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου το εύρημα της ανάσπασης του ST διαστήματος ήταν πιο συχνό στους ασθενείς με μεγάλο βαθμό ρήξης της ενόχου πλάκας, όπως αυτή αξιολογείται από το έλλειμμα της ινώδους κάψας στην εικόνα διατομής, αλλά και από το μήκος στο οποίο απεικονίζεται, σε σύγκριση με τους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST⁴⁰. Επιπρόσθετα, το αυξημένο λιπιδικό περιεχόμενο της πλάκας έχει συσχετιστεί τόσο με αυξημένη εμφάνιση no reflow μετά από αγγειοπλαστική⁴¹, όσο και με αυξημένη συχνότητα περιεπεμβατικής αύξησης ενζύμων μυοκαρδιακής νέκρωσης^{42, 43}. Ωστόσο, όπως αναδεικνύεται από την παρούσα μελέτη, υπάρχει μία σαφής σύνδεση του ελαχίστου πάχους της κάψας με τη βατότητα του ενόχου αγγείου μετά από θρομβόλυση. Όλοι οι ασθενείς χωρίς πλήρη αποκατάσταση ροής (ροή 0, I και II κατά TIMI) είχαν πάχος κάψας $\leq 90\mu\text{m}$, και το 80% αυτών είχαν ελάχιστο πάχος κάψας $\leq 50\mu\text{m}$. Μία τιμή ουδού για το ελάχιστο πάχος κάψας της τάξης των 65 μm έχει προταθεί από παθολογοανατομικές μελέτες για τη διάκριση ανάμεσα σε 'ευάλωτες' και σταθερές πλάκες³⁶, παρά την αμφισβητήσιμη σχέση των *in vivo* με τα παθολογοανατομικά ευρήματα, λόγω της επίδρασης της ανισοτροπικής σμίκρυνσης των ιστών κατά την προετοιμασία των ιστολογικών παρασκευασμάτων⁴⁴. Η τιμή ουδού, ωστόσο για το πάχος της κάψας στην ένοχο πλάκα, η οποία να προβλέψει την αποκατάσταση της βατότητας του ενόχου αγγείου μετά από θρομβόλυση μπορεί να είναι ακόμα χαμηλότερη. Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε παθολογοανατομικές και *in vivo* μελέτες για τον καθορισμό ενός ουδού για το ελάχιστο πάχος κάψας. Παρότι το πάχος της ρηχθείσας κάψας ήταν και αυτό μεγαλύτερο σε ασθενείς με ροή III κατά TIMI, δε μπορούμε να αποκλείσουμε τη πιθανότητα ότι η παρατήρηση αυτή είναι αποτέλεσμα της ύπαρξης λεπτής κάψας σε κάποιο άλλο σημείο εντός της ενόχου βλάβης.

Η σημασία του πάχους της ινώδους κάψας για την επιτυχία της θρομβόλυσης ενισχύεται αν αναλογιστεί κανείς την ευνοϊκή επίδραση των στατινών στην έκβαση της θρομβόλυσης στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁴⁵. Οι στατίνες αποτελούν ένα φαρμακευτικό παράγοντα που μπορεί να 'σταθεροποιήσει' την αθηρωματική πλάκα με αύξηση του πάχους της ινώδους κάψας και τη μείωση του λιπιδικού

περιεχομένου⁴⁶. Συνεπώς, το εύρημα της αυξημένης επιτυχούς λύσης των ανασπάσεων του ST διαστήματος σε ασθενείς με πρότερη λήψη στατινών, με παράλληλη μείωση του μεγέθους του εμφράκτου και της έκτασης της φλεγμονώδους ενεργοποίησης⁴⁵, μπορεί να εξηγηθεί παθοφυσιολογικά από την ευνοϊκή επίδραση των στατινών στη μορφολογία της ένοχης πλάκας.

Στη μελέτη μας, στο 50,9% του συνόλου των ασθενών και στο 76% των ασθενών με ροή TIMI III δε βρέθηκε ρήξη. Σε αυτούς τους ασθενείς, η παθογένεση του εμφράγματος μπορεί να αποδοθεί σε άλλους μηχανισμούς, όπως σε διάβρωση ή σε ασβεστωμένο οζίδιο, ή μπορεί να αποδοθεί σε ρήξη της πλάκας η οποία δεν ανιχνεύεται με OCT⁴⁷, παρότι αποτελεί την καλύτερη *in vivo* απεικονιστική μέθοδο για την ανίχνευση της ρήξης¹³.

Κλινικές εφαρμογές. Οι κύριες κλινικές εφαρμογές της μελέτης μας είναι οι ακόλουθες: (1) Οι βλάβες με λεπτή ινώδη κάψα, ανεξαρτήτως του λιπιδικού περιεχομένου, μπορεί να αποτελέσουν στόχο για φαρμακευτική παρέμβαση. Όπως αναφέρθηκε, η χορήγηση στατινών μπορεί να αυξήσει το πάχος της ινώδους κάψας⁴⁶. Συνεπώς, η θεραπεία με στατίνες μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην πρωτογενή πρόληψη της θρόμβωσης μέσω της προαγωγής της ινωδόλυσης και πιθανόν της αυτόματης επανασηραγγοποίησης. (2) Οι ασθενείς που είναι γνωστό από προηγούμενη μελέτη με OCT ότι έχουν πλάκες με μορφολογικά χαρακτηριστικά ινοαθηρώματος με λεπτή κάψα πρέπει να παραπέμπονται για πρωτογενή αγγειοπλαστική καθώς η πιθανότητα να επιτύχουν πλήρη αποκατάσταση της ροής στο αποφραγμένο αγγείο με θρομβόλυση είναι εξαιρετικά χαμηλή. Επιπρόσθετα, η αποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης¹ ή τις διευκολυνόμενης αγγειοπλαστικής⁴⁸ πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σε ασθενείς με μορφολογία σταθερής πλάκας. (3) Τέλος, οι νέες μη επεμβατικές μέθοδοι που στοχεύουν στην αναγνώριση των πλακών υψηλού κινδύνου χρειάζεται να παρέχουν πληροφορίες για το πάχος της ινώδους κάψας^{49, 50}.

Περιορισμοί της μελέτης. Αυτή η μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Καταρχήν, η θρομβόλυση πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς εντός 2-4 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Παρότι δεν είναι δυνατό να εξαχθούν συμπεράσματα για ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία σε διαφορετικό χρονικό παράθυρο, η πλειοψηφία των ασθενών με STEMI λαμβάνουν θεραπεία εντός 4 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων⁵¹.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μελέτη με OCT εντός 48 ωρών μετά τη θρομβόλυση. Συνεπώς, σε ένα ποσοστό των ασθενών, μπορεί να υπάρχει ελλιπής αποκατάσταση της ροής ως αποτέλεσμα της επανέμφραξης μίας αρτηρίας στην οποία είχε αποκατασταθεί η ροή μετά από θρομβόλυση. Η πιθανότητα, ωστόσο, κλινικά εμφανούς επανέμφραξης είχε αποκλειστεί με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Επιπρόσθετα, η αυτόματη επανασηρραγγοποίηση δε μπορεί να αποκλειστεί ως αιτία αποκατάστασης της ροής. Ωστόσο, δεν ήταν στα πλαίσια της μελέτης να καθορίσει το κατά πόσο η λύση του θρόμβου ήταν φαρμακευτική ή αυτόματη, καθώς τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της πλάκας μελετήθηκαν σε σχέση με την τελική βατότητα του αγγείου.

Υπήρχε διαφορά στην επίπτωση του θρόμβου με βάση την αγγειογραφία, αλλά όχι στην επίπτωση του θρόμβου όπως ανιχνεύεται από την OCT. Αυτή η διαφορά πιθανότατα μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη ευαισθησία της OCT για την ανίχνευση θρόμβου σε σχέση με την αγγειογραφία. Ωστόσο η κλινική σημασία του θρόμβου όπως ανιχνεύεται από την OCT δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί.

Σε ασθενείς με ροή κατά TIMI 0 ή I πριν την εξέταση με OCT έγινε αναρρόφηση του θρόμβου για την επίτευξη καλύτερης απεικόνισης, όπως έχει πραγματοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες¹⁹. Παρότι υπάρχει η πιθανότητα η αναρρόφηση του θρόμβου να τροποποιήσει τη μορφολογία των ενόχων πλακών, τα συμπεράσματα της μελέτης μας δε φαίνεται να επηρεάζονται καθότι: 1) υπήρχε διαφορά στο ελάχιστο πάχος κάψας ακόμα και ανάμεσα σε ασθενείς με ροή TIMI II και TIMI III, στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε αναρρόφηση του θρόμβου, και 2) τα αναρροφηθέντα συστατικά της πλάκας τα οποία περιλαμβάνουν θρόμβο και λιπιδικό περιεχόμενο⁵², μπορεί να προκαλέσουν την υποτίμηση των ευρημάτων μας. Τέλος, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύρια μορφολογικά χαρακτηριστικά της πλάκας δεν επηρεάζονται από τη θρομβόλυση⁵³.

5.7. Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ένοχης αθηρωματικής πλάκας ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζουν συσχέτιση με τη στεφανιαία ροή μετά τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας. Παρότι έχουν ταυτοποιηθεί ορισμένοι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την έκβαση της θρομβόλυσης στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρέπει να ληφθούν υπόψη και ορισμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας, και κατά κύριο λόγο το πάχος της ινώδους κάψας.

5.8. Βιβλιογραφία

1. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. *Jama*. 1997;278:2093-2098
2. Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty--the strategy of choice. *N Engl J Med*. 1996;335:1313-1316; discussion 1316-1317
3. Laster SB, O'Keefe JH, Jr., Gibbons RJ. Incidence and importance of thrombolysis in myocardial infarction grade 3 flow after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78:623-626
4. Gibson CM, Murphy S, Menown IB, Sequeira RF, Greene R, Van de Werf F, Schweiger MJ, Ghali M, Frey MJ, Ryan KA, Marble SJ, Giugliano RP, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. Timi study group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1403-1412
5. Lundergan CF, Reiner JS, McCarthy WF, Coyne KS, Califf RM, Ross AM. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy: Importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen: The gusto-i experience. Global utilization of streptokinase and t-pa for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:641-647
6. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. Gusto-i investigators. *Circulation*. 1995;91:1659-1668
7. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early st segment elevation resolution: A strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the international joint efficacy comparison of thrombolytics (inject) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1657-1664
8. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. Timi perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the team-3 study. *Circulation*. 1993;87:1829-1839

9. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of timi myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101:125-130
10. Lenderink T, Simoons ML, Van Es GA, Van de Werf F, Verstraete M, Arnold AE. Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to timi perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. The european cooperative study group. *Circulation*. 1995;92:1110-1116
11. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J*. 2006;152:755 e751-754
12. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-1645
13. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: Ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:933-939
14. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med*. 2003;4:198-204
15. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:604-609
16. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang IK, Arbustini E, Bezerra HG, Ozaki Y, Bruining N, Dudek D, Radu M, Erglis A, Motreff P, Alfonso F, Toutouzas K, Gonzalo N, Tamburino C, Adriaenssens T, Pinto F, Serruys PW, Di Mario C. Expert review document part 2: Methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J*. 2012;33:2513-2520
17. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: Physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31:401-415
18. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D,

Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Raber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: A report from the international working group for intravascular optical coherence tomography standardization and validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1058-1072

19. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Ueno S, Kataiwa H, Okouchi K, Kashiwaghi M, Matsumoto H, Takemoto K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T. Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2008;118:2368-2373

20. Gibson CM, Sandor T, Stone PH, Pasternak RC, Rosner B, Sacks FM. Quantitative angiographic and statistical methods to assess serial changes in coronary luminal diameter and implications for atherosclerosis regression trials. *Am J Cardiol*. 1992;69:1286-1290

21. The thrombolysis in myocardial infarction (tIMI) trial. Phase I findings. TIMI study group. *N Engl J Med*. 1985;312:932-936

22. Dotani I, Dodge TJ, Goel M, Al-Mousa EN, McLean C, Rizzo M, Ryan KA, Vatner L, Marble SJ, Daley WL, Gibson CM. Techniques in the angiographic analysis of coronary flow: Past, present, and future. *J Inetrv Cardiol*. 1996;9:429-444

23. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93:879-888

24. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *The Journal of invasive cardiology*. 2010;22:6B-14B

25. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, Michalis LK, Serruys PW. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: The importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:573-583

26. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E. Combination therapy with abciximab reduces angiographically

evident thrombus in acute myocardial infarction: A timi 14 substudy. *Circulation*. 2001;103:2550-2554

27. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Giudice M, Propriis SD, Albertucci M. From bench to bedside: A novel technique of acquiring oct images. *Circ J*. 2008;72:839-843

28. Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Nakamura N, Hirata K, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:202-206

29. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005;111:1551-1555

30. Cannon CP, McCabe CH, Henry TD, Schweiger MJ, Gibson RS, Mueller HS, Becker RC, Kleiman NS, Haugland JM, Anderson JL, et al. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (timi) 5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:993-1003

31. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Ogasawara Y, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2006;97:1713-1717

32. Ragni M, Cirillo P, Pascucci I, Scognamiglio A, D'Andrea D, Eramo N, Ezekowitz MD, Pawashe AB, Chiariello M, Golino P. Monoclonal antibody against tissue factor shortens tissue plasminogen activator lysis time and prevents reocclusion in a rabbit model of carotid artery thrombosis. *Circulation*. 1996;93:1913-1918

33. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775-778

34. Raffel OC, Tearney GJ, Gauthier DD, Halpern EF, Bouma BE, Jang IK. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1820-1827

35. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Halpern EF, Bouma BE. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113-119

36. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13-18
37. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275
38. Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fyfe BS, Guha A, Sharma SK, Ambrose JA, Fallon JT, Nemerson Y, Taubman MB. Identification of active tissue factor in human coronary atheroma. *Circulation*. 1996;94:1226-1232
39. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V, Fallon JT. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996;94:3090-3097
40. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-st-elevation myocardial infarction and st-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011;161:1192-1199
41. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Komukai K, Kataiwa H, Okouchi K, Kashiwaghi M, Ishibashi K, Matsumoto H, Takemoto K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study. *Eur Heart J*. 2009;30:1348-1355
42. Lee T, Kakuta T, Yonetsu T, Takahashi K, Yamamoto G, Iesaka Y, Fujiwara H, Isobe M. Assessment of echo-attenuated plaque by optical coherence tomography and its impact on post-procedural creatine kinase-myocardial band elevation in elective stent implantation. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2011;4:483-491
43. Lee T, Yonetsu T, Koura K, Hishikari K, Murai T, Iwai T, Takagi T, Iesaka Y, Fujiwara H, Isobe M, Kakuta T. Impact of coronary plaque morphology assessed by optical coherence tomography on cardiac troponin elevation in patients with elective stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:378-386
44. Barlis P, Serruys PW, Gonzalo N, van der Giessen WJ, de Jaegere PJ, Regar E. Assessment of culprit and remote coronary narrowings using optical coherence tomography with long-term outcomes. *Am J Cardiol*. 2008;102:391-395
45. Mytas D, Zairis M, Karanasos A, Kosma L, Arsenos P, Tentolouris C, Pitsavos C, Foussas S, Stefanadis C, Cokkinos D. Effect of statin pretreatment on the outcome of st-segment elevation myocardial infarction in patients without prior history of coronary artery

disease. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2013;54:422-428

46. Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: Assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis*. 2009;202:491-497

47. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Hu S, Tian J, Lee H, Park SJ, Jang YS, Raffel OC, Mizuno K, Uemura S, Itoh T, Kakuta T, Choi SY, Dauerman HL, Prasad A, Toma C, McNulty I, Zhang S, Yu B, Fuster V, Narula J, Virmani R, Jang IK. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1748-1758

48. Sinno MC, Khanal S, Al-Mallah MH, Arida M, Weaver WD. The efficacy and safety of combination glycoprotein ii/iii inhibitors and reduced-dose thrombolytic therapy-facilitated percutaneous coronary intervention for st-elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am Heart J*. 2007;153:579-586

49. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Kataiwa H, Komukai K, Tanimoto T, Takemoto K, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2009;2:1412-1419

50. Soeda T, Uemura S, Morikawa Y, Ishigami K, Okayama S, Hee SJ, Nishida T, Onoue K, Somekawa S, Takeda Y, Kawata H, Horii M, Saito Y. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the characterization of coronary atherosclerotic plaques: Comparison with intravascular optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2011;148:313-318

51. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. Gusto-1 investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1646-1655

52. Suzuki N, Kozuma K, Kyono H, Ueno Y, Nagaoka K, Watari Y, Endo G, Terakura M, Shiga J, Isshiki T. Angiographic and clinical characteristics associated with the removable plaque components by means of thrombectomy catheters in patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007;8:236-242

53. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: Natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation*. 1998;97:26-33

5.9. English abstract

Objectives: We investigated in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) the association between morphological characteristics of culprit atheromatic lesions as assessed by optical coherence tomography (OCT) and TIMI flow grade after thrombolysis.

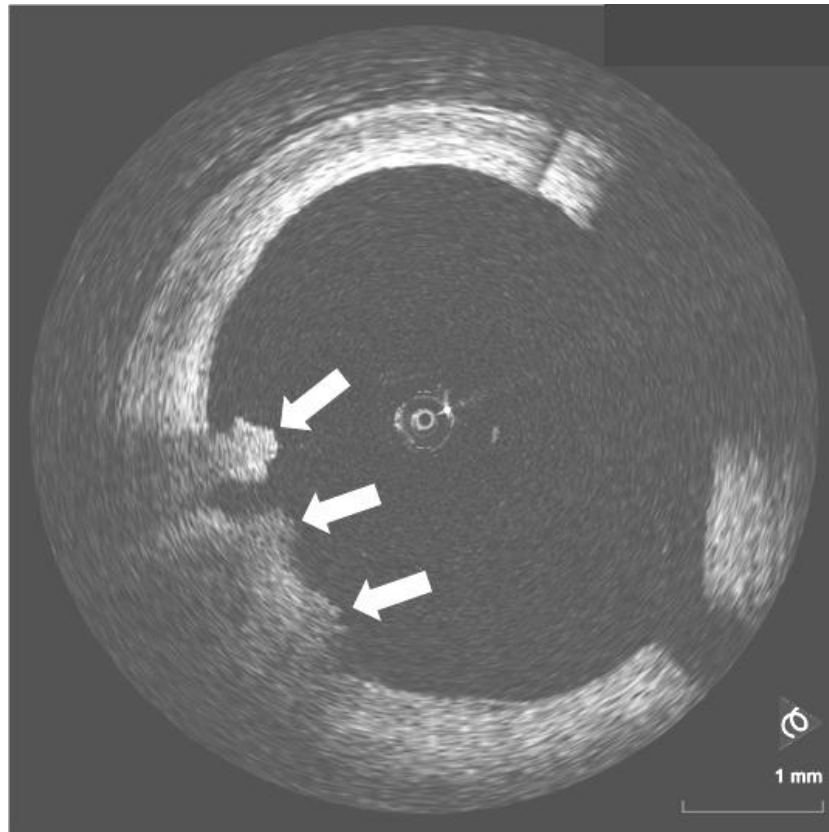
Background: Although several variables have been found to predict coronary flow after thrombolysis in patients with STEMI, the impact of culprit lesion morphology has not been studied.

Methods: Fifty-five patients with STEMI from 3 tertiary centers that were treated with thrombolysis, and underwent OCT examination in the culprit lesion between 24-48 hours after thrombolysis were included in the study. Patients were categorized on the basis of TIMI flow grade into patients with TIMI flow III versus TIMI flow \leq II.

Results: Patients with TIMI flow \leq II had plaques with more lipid quadrants than patients with TIMI flow III ($p<0.001$), and presented with greater incidence of plaque rupture ($p=0.001$). Mean minimal cap thickness was greater in patients with patent arteries than in patients with impaired flow ($87\pm 26\mu\text{m}$ versus $48\pm 18\mu\text{m}$, $p<0.0001$). Minimal cap thickness was independently associated with TIMI flow grade.

Conclusions: The morphological characteristics of the culprit atheromatic lesion in patients with STEMI are associated with coronary flow after thrombolysis. The lipid content, the existence of rupture, and mainly the thickness of the fibrous cap, are associated with the outcome of thrombolysis.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Διαφορές στην κατανομή και την ποσότητα του υπολειπόμενου θρόμβου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST διαστήματος που προκαλείται από διάβρωση της πλάκας σε σχέση με τη ρήξη της πλάκας σε ασθενείς με επιτυχή θρομβόλυση: μια μελέτη με Οπτική Συνεκτική Τομογραφία



Τροποποιημένο από: Hu S, Yonetsu T, Jia H, Karanasos A et al. 'Residual Thrombus Pattern in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Caused by Plaque Erosion versus Plaque Rupture Following Successful Fibrinolysis: An Optical Coherence Tomography Study.' J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 6. pii: S0735-1097(13)06354-7.

Εικόνα. Απεικόνιση λευκού και ερυθρού θρόμβου σε διάβρωση της πλάκας.

6.1. Εισαγωγή

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ρήξη της πλάκας και η διάβρωση της πλάκας αποτελούν τους δύο πιο συχνούς παθογενετικούς μηχανισμούς του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων^{1, 2}. Στη ρήξη, η έκθεση του νεκρωτικού πυρήνα στη στεφανιαία κυκλοφορία αποτελεί το πρωτογενές υπόβαθρο για τη θρομβογένεση, ενώ στη διάβρωση η επικρατούσα άποψη υποστηρίζει ότι οι πρωτογλυκάνες και τα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν το πρωταρχικό ερέθισμα για τη θρόμβωση^{1, 3}. Δεδομένου ότι ο νεκρωτικός πυρήνας έχει 6 φορές μεγαλύτερη θρομβογένεια από τα υπόλοιπα συστατικά της πλάκας⁴, είναι πιθανό ο θρόμβος ο οποίος προκαλείται από διάβρωση της πλάκας να ανταποκρίνεται καλύτερα στην ινωδολυτική θεραπεία σε σχέση με το θρόμβο που οφείλεται στη ρήξη.

6.2. Σκοπός της μελέτης

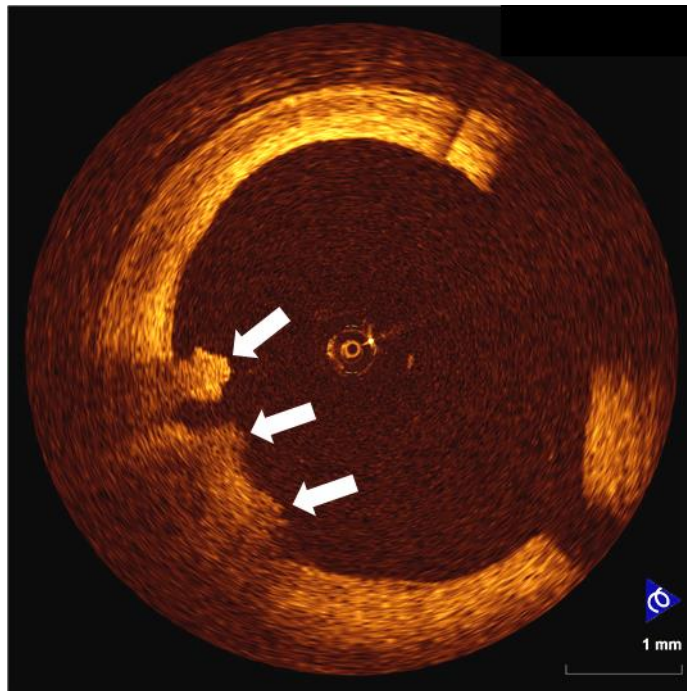
Σε αυτή τη μελέτη, συγκρίναμε το υπολειπόμενο φορτίο θρόμβου, την κατανομή του και τα χαρακτηριστικά του, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανόσπαση ST (STEMI) το οποίο προκαλείται από διάβρωση ή ρήξη της πλάκας μετά από επιτυχημένη θεραπεία επαναϊμάτωσης με θρομβολυτική αγωγή χρησιμοποιώντας οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT).

6.3. Μεθοδολογία

Εικοσιεννέα ασθενείς με STEMI που έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Ανάμεσα στις 24 και τις 48 ώρες μετά από επιτυχή θρομβόλυση, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξέταση της ενόχου βλάβης με OCT πριν από οποιαδήποτε επέμβαση. Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε την έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου του νοσοκομείου.

Έγινε ανάλυση των εικόνων OCT σε προκαθορισμένα διαστήματα 0,5 mm για ένα τμήμα αγγείου συνολικού μήκους 10 mm το οποίο συμπεριελάμβανε 5 mm άπω και 5 mm εγγύς του σημείου του ελαχίστου αυλού. Ως θρόμβος ορίστηκε η παρουσία

ενδοαυλικής ή προβάλλουσας στον αυλό μάζας με διάσταση $\geq 250\mu\text{m}$, και κατηγοριοποιήθηκε είτε ως ερυθρός (πλούσιος σε ερυθροκύτταρα), που χαρακτηρίζεται από υψηλό οπισθοσκεδασμό και υψηλή εξασθένηση σήματος, ή ως λευκός (πλούσιος σε αιμοπετάλια) που χαρακτηρίζεται από ομοιογενή οπισθοσκεδασμό με χαμηλή εξασθένηση σήματος. Το υπολειπόμενο φορτίο θρόμβου υπολογίστηκε με βάση το thrombus score (κλίμακα θρόμβου), μια ημιποσοτική βαθμονόμηση του θρόμβου, το οποίο υπολογίζεται αθροίζοντας τον αριθμό των τεταρτημορίων, στα οποία εντοπίζεται θρόμβος, σε συνεχόμενες εικόνες διατομής OCT⁵. Ως ρήξη της πλάκας ορίστηκε η παρουσία διακοπής της συνέχειας την ινώδους κάψας σε περιοχή νεκρωτικού πυρήνα. Ως διάβρωση της πλάκας ορίστηκε η παρουσία ενδοστεφανιαίου θρόμβου προσκολλημένου στην ενδοαυλική επιφάνεια χωρίς εμφανή σημεία ρήξης της κάψας (Εικόνα 6.1)². Εξετάστηκε επίσης η σχέση μεταξύ της τοποθεσίας της ρήξης και του σημείου του ελαχίστου αυλού.



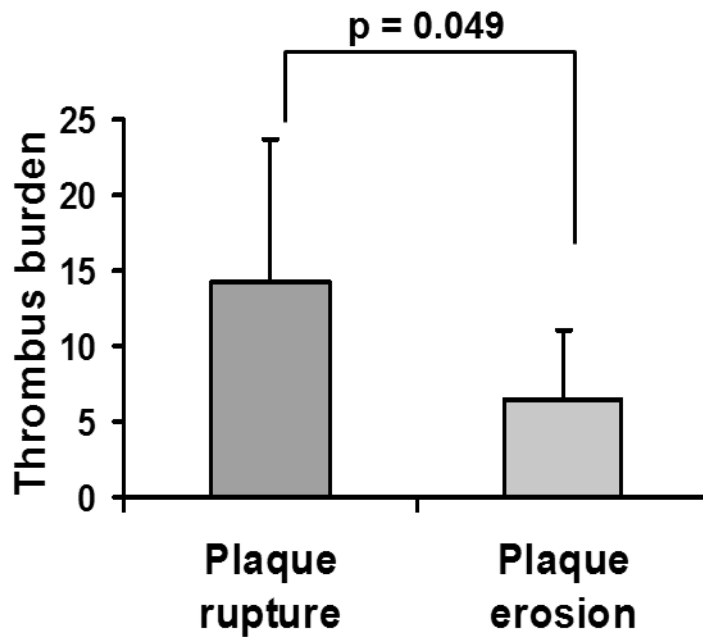
Εικόνα 6.1. Απεικόνιση της διάβρωσης με την OCT. Διάβρωση της πλάκας με λευκό θρόμβο (λευκά βέλη) προσκολλημένο στην ενδοαυλική επιφάνεια χωρίς στοιχεία ρήξης της ινώδους κάψας.

Η στατιστική ανάλυση έγινε από ανεξάρτητο ειδικό. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά, και οι συγκρίσεις έγιναν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Fisher's exact test. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση και οι διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες εξετάστηκαν με τη δοκιμασία Student t-test. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό SPSS (Έκδοση 19.0, IBM).

6.4. Αποτελέσματα

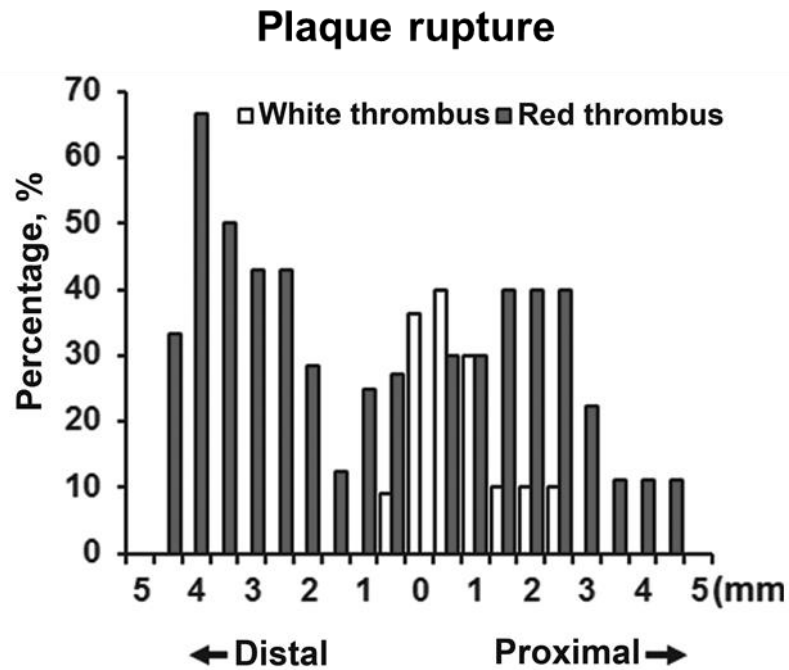
Από τους 29 ασθενείς, αποκλείστηκαν 6 λόγω κακής ποιότητας εικόνας που δεν επέτρεπε τη συστηματική ανάλυση ανά διαστήματα. Η μέση ηλικία ήταν $60,5 \pm 10,9$ έτη στην ομάδα της ρήξης και $58,0 \pm 11,9$ έτη στην ομάδα της διάβρωσης ($p=0,65$). Το χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη θρομβόλυση ($3,5 \pm 1,2$ ώρες [ρήξη] έναντι $3,3 \pm 0,9$ ώρες [διάβρωση], $p=0,78$) και από τη θρομβόλυση μέχρι τον καθετηριασμό ($31,2 \pm 8$ ώρες [ρήξη] έναντι $33,1 \pm 7,6$ ώρες [διάβρωση], $p=0,60$) δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Από τις 23 ένοχες βλάβες, στις 11 (47,8%) ανιχνεύτηκε ρήξη της πλάκας και στις 8 (34,8%) διάβρωση. Σε τέσσερις περιπτώσεις (17,4%) δεν υπήρχαν τα κριτήρια για καμία κατηγορία. Το σημείο της ρήξης βρισκόταν εγγύς του σημείου του ελαχίστου αυλού στο 72,7% των ασθενών, στο σημείο του ελαχίστου αυλού στο 18,2%, και απώτερα του σημείου του ελαχίστου αυλού στο 9,1%. Το thrombus score ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στη ρήξη σε σχέση με τη διάβρωση της πλάκας ($14,2 \pm 9,4$ έναντι $6,5 \pm 4,5$, $p=0,049$) (Εικόνα 6.2).

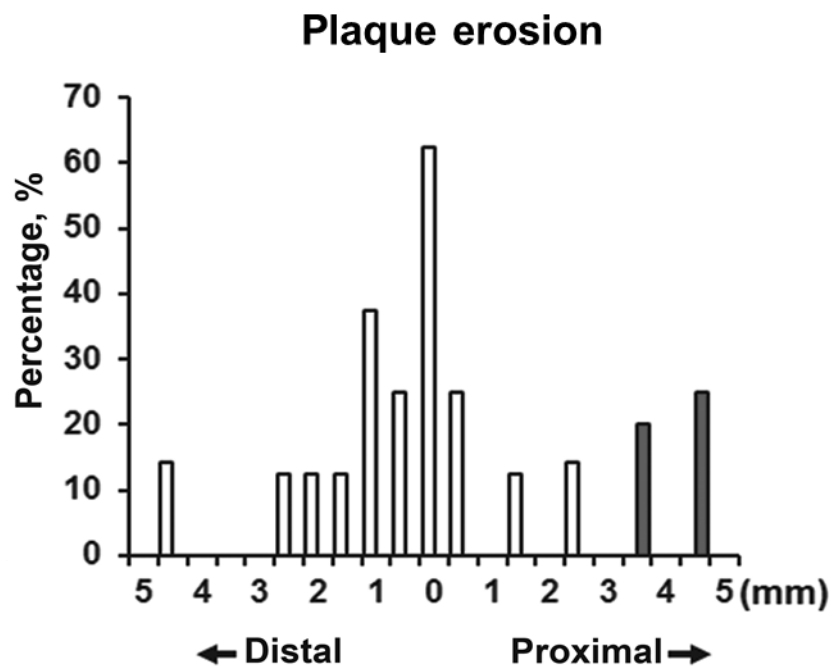


Εικόνα 6.2. Υπολειπόμενο φορτίο θρόμβου. Η ρήξη της πλάκας είχε σημαντικά μεγαλύτερο thrombus score σε σχέση με τη διάβρωση.

Στη ρήξη της πλάκας ο λευκός θρόμβος εντοπίστηκε κυρίως στο σημείο του ελαχίστου αυλού (1,6% [εγγύς], 22,5% [σημείο ελαχίστου αυλού], και 5,2% [άπω], $p < 0,001$), ενώ ο ερυθρός θρόμβος είχε ίση κατανομή κατά μήκος της βλάβης (17,3% [εγγύς], 25,5% [σημείο ελαχίστου αυλού], και 31,9% [άπω], $p = 0,184$) (Εικόνα 6.3). Στη διάβρωση ανιχνεύτηκε μόνο λευκός θρόμβος, ο οποίος εντοπιζόταν κατά κύριο λόγο στο σημείο του ελαχίστου αυλού, με την εξαίρεση ενός ασθενούς που είχε μικρή ποσότητα ερυθρού θρόμβου στο εγγύς τμήμα (Εικόνα 6.4).



Εικόνα 6.3. Κατανομή του υπολειπομένου θρόμβου στην ένοχη βλάβη ασθενών με ρήξη. Στη ρήξη της πλάκας, ο πυρήνας του θρόμβου ήταν πλούσιος σε αιμοπετάλια. Στα εγγύς και άπω τμήματα υπήρχε ερυθρός θρόμβος.



Εικόνα 6.4. Κατανομή του υπολειπομένου θρόμβου στην ένοχη βλάβη ασθενών με διάβρωση. Στη διάβρωση της πλάκας υπήρχε κατά κύριο λόγο λευκός θρόμβος.

6.5. Συζήτηση

Η μελέτη μας δείχνει ότι ο υπολειπόμενος θρόμβος μία μέρα μετά τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας ήταν μεγαλύτερος στη ρήξη της πλάκας σε σχέση με τη διάβρωση σε ασθενείς που έλαβαν επιτυχή θεραπεία με θρομβόλυση για STEMI. Στη ρήξη, ο πυρήνας του θρόμβου συνίστατο κατά κύριο λόγο από αιμοπετάλια και υπήρχε ίση κατανομή του ερυθρού θρόμβου σε ολόκληρο το μήκος της ένοχης βλάβης. Στη διάβρωση, ο λευκός θρόμβος ήταν ο κυρίαρχος τύπος στο ένοχο σημείο και υπήρχε ελάχιστος ερυθρός θρόμβος. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η μορφολογία της υποκείμενης πλάκας στο STEMI διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση και την επακόλουθη ανταπόκριση στη θρομβολυτική θεραπεία.

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη μελέτη. Πρώτον, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης βασίστηκαν σε μία μικρή ομάδα ασθενών με επιτυχημένη θρομβόλυση. Δεύτερον, η μελέτη με OCT πραγματοποιήθηκε μία μέρα μετά τη θρομβόλυση. Υπάρχει η πιθανότητα ο θρόμβος να μειώθηκε ή και να λύθηκε με τη συνεχιζόμενη αντιθρομβωτική θεραπεία και ο υπολειπόμενος θρόμβος να οργανώθηκε. Ωστόσο, είναι εξαιρετικά μικρή η πιθανότητα να άλλαξε σημαντικά η μορφολογία της πλάκας σε αυτό το χρονικό διάστημα. Τρίτον, είναι πιθανό μικρές ρήξεις της πλάκας να μην ανιχνεύτηκαν λόγω της ύπαρξης υπερκείμενου ερυθρού θρόμβου που προκαλεί εξασθένηση του σήματος της OCT και συνεπώς η επίπτωση της διάβρωσης στη μελέτη μας να ήταν ελαφρά αυξημένη.

6.6. Συμπεράσματα

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η μορφολογία της υποκείμενης πλάκας στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρση ST διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση και την επακόλουθη ανταπόκριση στη θρομβολυτική θεραπεία.

6.7. Βιβλιογραφία

1. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
2. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1748-58.
3. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1642-8.
4. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562-9.
5. Prati F, Capodanno D, Pawlowski T et al. Local delivery versus intracoronary infusion of abciximab in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:928-34.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. Δημοσιεύσεις σχετικές με το αντικείμενο της διατριβής

Peer-reviewed full publications

1. van Ditzhuijzen NS, **Karanasos A**, Bruining N, van den Heuvel M, Sorop O, Ligthart J, Witberg K, Garcia-Garcia HM, Zijlstra F, Duncker DJ, van Beusekom HM, Regar E. The impact of Fourier-Domain optical coherence tomography catheter induced motion artefacts on quantitative measurements of a PLLA-based bioresorbable scaffold. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014 May 16. [Epub ahead of print]
2. **Karanasos A**, van Geuns RJ, Zijlstra F, Regar E. Very late bioresorbable scaffold thrombosis after discontinuation of dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J*. 2014 Feb 19. [Epub ahead of print]
3. **Karanasos A**, Regar E. Standing on solid ground?: Reassessing the role of incomplete strut apposition in drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Feb;7(1):6-8.
4. Diletti R, **Karanasos A**, Muramatsu T, Nakatani S, Van Mieghem NM, Onuma Y, Nauta ST, Ishibashi Y, Lenzen MJ, Ligthart J, Schultz C, Regar E, de Jaegere PP, Serruys PW, Zijlstra F, van Geuns RJ. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(12):777-86.
5. Hu S, Yonetsu T, Jia H, **Karanasos A**, Aguirre AD, Tian J, Abtahian F, Vergallo R, Soeda T, Lee H, McNulty I, Kato K, Yu B, Mizuno K, Toutouzas K, Stefanadis C, Jang IK. Residual Thrombus Pattern in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Caused by Plaque Erosion Versus Plaque Rupture After Successful Fibrinolysis: An Optical Coherence Tomography Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 8;63(13):1336-8.
6. Mytas D, Zairis M, **Karanasos A**, Kosma L, Arsenos P, Tentolouris C, Pitsavos C, Foussas S, Stefanadis C, Cokkinos D. Effect of statin pretreatment on the outcome of ST-segment elevation myocardial infarction in patients without prior history of coronary artery disease. *Hellenic J Cardiol*. 2013 Nov-Dec;54(6):422-8.
7. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stefanadis C. Inflammatory mechanisms of adverse reactions to BMS. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Jul;11(4):379-91.
8. Namas W, Ligthart JM, **Karanasos A**, Witberg KT, Regar E. Optical coherence tomography for evaluation of coronary stents in vivo. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 May;11(5):577-88.
9. **Karanasos A**, van Soest G, Ligthart JMR, Gnanadesigan M, del Trigo M, Regar E. Periprocedural myocardial injury unraveled: Combined assessment by optical coherence tomography, near-infrared spectroscopy and IVUS. *J Invasive Cardiol*. 2013;25:22A-23A

10. **Karanasos A**, Regar E, Geeve P, van Mieghem NM. Bioresorbable scaffold in myocardial infarction: has the time come? *Int J Cardiol*. 2013 Jul 15;167(1):e17-9.
11. Toutouzas K, Stathogiannis K, Synetos A, **Karanasos A**, Stefanadis C. Vulnerable atherosclerotic plaque: from the basic research laboratory to the clinic. *Cardiology*. 2012;123(4):248-53.
12. **Karanasos A**, Ligthart JM, Witberg KT, Regar E. Calcified nodules: an underrated mechanism of coronary thrombosis? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Oct;5(10):1071-2.
13. **Karanasos A**, Tsiamis E, Stefanadis C. Myocardial infarction caused by ostial right coronary artery thrombus in the absence of atheromatosis. *J Invasive Cardiol*. 2012 Sep;24(9):E188-9.
14. Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. Optical coherence tomography assessment of the spatial distribution of culprit ruptured plaques and thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndrome. *EuroIntervention*. 2012 Aug;8(4):477-85.
15. **Karanasos A**, Simsek C, Serruys P, Ligthart J, Witberg K, van Geuns RJ, Sianos G, Zijlstra F, Regar E. Five-year optical coherence tomography follow-up of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: changing the paradigm of coronary stenting? *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):e89-91.
16. **Karanasos A**, Ligthart JM, Regar E. In-stent neoatherosclerosis: a cause of late stent thrombosis in a patient with "full metal jacket" 15 years after implantation: insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jul;5(7):799-800.
17. **Karanasos A**, Ligthart J, Witberg K, van Soest G, Bruining N, Regar E. Optical Coherence Tomography: Potential Clinical Applications. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2012 Aug;5(4):206-220.
18. **Karanasos A**, Tu S, van der Linden M, van Weenen S, Ligthart J, Regar E. Online 3-dimensional rendering of optical coherence tomography images for the assessment of bifurcation intervention. *Can J Cardiol*. 2012 Nov-Dec;28(6):759.e1-3.
19. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stathogiannis K, Synetos A, Tsiamis E, Papadopoulos D, Stefanadis C. A honeycomb-like structure in the left anterior descending coronary artery: demonstration of recanalized thrombus by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jun;5(6):688-9.
20. **Karanasos A**, Tu S, van der Heide E, Reiber JH, Regar E. Carina shift as a mechanism for side-branch compromise following main vessel intervention: insights from three-dimensional optical coherence tomography. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012 Jun;2(2):173-7.

21. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stefanadis C. Pitfalls of angiography in the assessment of atherosclerosis: the role of optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol.* 2012 May;24(5):246-7.
22. Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2011 Jun;161(6):1192-9.
23. Toutouzas K, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Stefanadis C. Simultaneous occlusion of two coronary arteries in a patient with acute myocardial infarction: a result of plaque rupture and plaque erosion. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 20;152(2):e29-30.
24. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stefanadis C. Multiple plaque morphologies assessed by optical coherence tomography in a patient with acute coronary syndrome. *Heart.* 2010 Aug;96(16):1335-6.
25. Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Synetos A, Tsioufis C, Tousoulis D, Davlouros P, Alexopoulos D, Bouki K, Apostolou T, Stefanadis C. Morphological characteristics of culprit atheromatic plaque are associated with coronary flow after thrombolytic therapy: new implications of optical coherence tomography from a multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 May;3(5):507-14.
26. Tsiamis E, Toutouzas K, Synetos A, Karambelas J, **Karanasos A**, Demponeras C, Drakopoulou M, Stefanadi E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Prognostic clinical and angiographic characteristics for the development of a new significant lesion in remote segments after successful percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2010 Aug 6;143(1):29-34.

Abstract publications

1. Riga M, Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tsioufis C, Stefanadi E, Karabelas J, Trikas A, Tousoulis D, Stefanadis C. Thin fibrous caps with excessive macrophage infiltration in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes are associated with increased local temperature. *Circulation*. 2008;118:S958-S959
2. Drakopoulou M, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, **Karanasos A**, Patsa C, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Culprit lesions located in the proximal segments of the coronary arteries have thinner fibrous cap and greater incidence of plaque rupture: An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2009;120:S922-S923
3. **Karanasos A**, Toutouzas K, Drakopoulou M, Synetos A, Riga M, Tsiamis E, Klettas D, Tentolouris C, Stefanadi E, Stefanadis C. Morphological characteristics of the culprit lesion correlate with the angiographic flow grade following thrombolysis in myocardial infarction. An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2009;120:S1087-S1087
4. **Karanasos A**, Toutouzas K, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of morphological characteristics of culprit atheromatic plaque with thrombus burden following thrombolytic therapy: An optical coherence study. *Circulation*. 2010;122
5. **Karanasos A**, Toutouzas K, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of the distance from the coronary ostium with plaque morphology in patients with acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2010;122
6. Toutouzas K, Riga M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Drakopoulou M, Karampelas I, Tsioufis C, Stefanadis C. Minimal lumen site is not involved in the rupture site of culprit lesions in the majority of patients with acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2010;122
7. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Proximal culprit lesions of acute coronary syndromes are characterized by high-risk morphological characteristics by optical coherence tomography. *Circulation*. 2011;124
8. Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Latsios G, Tousoulis D, Stefanadis C. Morphological characteristics of culprit ruptured plaques differ between nstemi and stemi. *Circulation*. 2011;124
9. **Karanasos A**, Witberg K, Ligthart J, van Geuns R-J, Daemen J, Bruining N, van Soest G, Zijlstra F, Toutouzas K, Regar E. In-stent neoatherosclerosis: Are first generation drug eluting stents different than bare metal stents? An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2012;126:A19296
10. Toutouzas K, Riga M, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tousoulis D, Tsioufis C, Karampelas J, Trikas A, Stefanadi E, Stefanadis C. Optical coherence tomography analysis of culprit lesions of patients with acute myocardial infarction in combination with intracoronary

thermography: Excessive macrophage infiltration of thin fibrous caps are associated with increased local temperature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:A92-A92

11. Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tousoulis D, Stefanadi E, Tentolouris C, Tsioufis C, Stefanadis C. Thin cap of the culprit lesion, as assessed by optical coherence tomography, is associated with the outcome of fibrinolytic therapy in patients with stemi. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:A54-A54

12. **Karanasos A**, Toutouzas K, Synetos A, Tsiamis E, Drakopoulou M, Karambelas J, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. In vivo morphologic analysis of plaque rupture in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A189-E1772

13. Riga M, Toutouzas K, Drakopoulou M, Karambelas J, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Thinner fibrous cap and greater incidence of plaque rupture characterize culprit lesions in proximal segments of coronary arteries as assessed by optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A189-E1773

14. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Karambelas J, Tsiamis E, Michelongona A, Tsioufis C, Stefanadis C. In vivo comparison of morphological characteristics of culprit lesions between patients with st elevation myocardial infarction and non st elevation acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A190-E1774

15. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Riga M, Karambelas J, Tsioufis C, Stefanadis C. High-risk morphological characteristics in optical coherence tomography study are correlated with complex angiographic morphology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A203-E1910

16. Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Tsioufis C, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Correlation of specific morphological characteristics of the culprit lesion with the efficacy of thrombolysis. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A209-E1969

17. Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Synetos A, Riga M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Association of morphological characteristics of culprit atheromatic plaques with the outcome of thrombolytic therapy: New implications of optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A109-

18. **Karanasos A**, Toutouzas K, Synetos A, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of high-risk morphological characteristics by optical coherence tomography with complex angiographic morphology in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:E932-E932

19. **Karanasos A**, Tsiamis E, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Stathogiannis K, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Spatial distribution of ruptured culprit plaques in acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *Journal*

of the American College of Cardiology. 2011;57:E1740-E1740

20. Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Synetos A, Michelongona A, Stefanadi E, Tsioufis C, Stefanadis C. In vivo comparison of morphological characteristics of rupture site in culprit lesions between patients with st and non-st elevation acute coronary syndromes: An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:E1599-E1599

21. Riga M, Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tsioufis C, Stefanadi E, Karabelas J, Trikas A, Tousoulis D, Stefanadis C. Increased local inflammatory activation is associated with thin fibrous caps in culprit lesions of patients with acute myocardial infarction. New insights by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2008;29:843-843

22. Toutouzas K, Riga M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Tsioufis C, Vavuranakis M, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Correlation of fibrous cap thickness of culprit lesion with the success rate of fibrinolytic therapy. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2008:445

23. Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Drakopoulou M, Tsiamis E, Tsioufis C, Vavuranakis M, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Plaque rupture of culprit lesions, as identified by optical coherence tomography, is associated with failed thrombolysis in patients with stemi. *European Heart Journal*. 2008;29:844-845

24. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, Androulakis A, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Thin fibrous cap and plaque rupture predict worse outcome of thrombolytic therapy. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2009;30:42-42

25. Synetos A, Toutouzas K, Drakopoulou M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tsioufis C, Michelongona A, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Complex angiographic plaque morphology is correlated with plaque rupture as estimated by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2009;30:592-592

26. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tousoulis D, Riga M, Tentolouris C, Androulakis A, Stefanadis E, Stefanadis C. Correlation of systemic inflammatory activation with the thickness of the fibrous cap and the incidence of plaque rupture in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2009;30:765-765

27. Toutouzas K, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Combination of optical coherence tomography and intracoronary thermography for the morphological and functional assessment of the culprit lesion in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2009;30:672-672

28. Toutouzas K, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tsioufis C, Tousoulis D, Riga M, Drakopoulou M, Stefanadi E, Stefanadis C. Culprit lesions located in the proximal segments of the coronary arteries are characterized by more complex morphological characteristics. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2009;30:245-246

29. Drakopoulou M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Synetos A, Moldovan C, Grassos H, Sioreas E, Tsiamis E, Stefanadis C. Association of the extent of early atheromatic lesions with

thermal heterogeneity assessed non-invasively by microwave radiometry. An experimental study. *European Heart Journal*. 2010;31:502-502

30. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Karampelas J, Stefanadi E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of intimal thickening with thin cap fibroatheroma in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2010;31:253-254

31. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Karampelas J, Drakopoulou M, Synetos A, Tousoulis D, Tsioufis C, Stefanadis C. Association of systemic inflammatory activation with plaque rupture in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2010;31:696-696

32. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Karampelas J, Ntarladimas I, Tsiamis E, Stefanadi E, Stefanadis C. Complex angiographic morphology is associated with ruptured plaques and thinner fibrous cap by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2010;31:795-795

33. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Drakopoulou M, Stathogiannis K, Michelongona A, Tsiamis E, Stefanadi E, Androulakis A, Stefanadis C. Culprit lesions in proximal segments of coronary arteries are associated with thin fibrous cap and plaque rupture as assessed by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2010;31:798-798

34. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Synetos A, Drakopoulou M, Karampelas J, Tsiamis E, Michelongona A, Stefanadi E, Stefanadis C. Optical coherence tomography for in vivo study of rupture site morphological characteristics in culprit lesions of patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31:795-795

35. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Tsioufis C, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Optical coherence tomography study for in vivo comparison of rupture site morphological characteristics in culprit lesions between patients with st and non-st elevation acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31:797-798

36. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Karampelas J, Tsioufis C, Stefanadis C. Plaque rupture in patients with acute coronary syndromes is located away from the site of minimal lumen of the culprit lesion - an optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2010;31:798-798

37. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Stathogiannis K, Michelongona A, Tsiamis E, Koufakis N, Tentolouris C, Stefanadi E, Stefanadis C. High-risk morphological characteristics of the culprit lesion in myocardial infarction patients are associated with impaired flow following thrombolytic administration. *European Heart Journal*. 2010;31:495-496

38. Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Synetos A, Tsioufis C, Tousoulis D, Davlouros P, Mpouki K, Stefanadis C. Morphological characteristics of the culprit lesion, assessed by optical coherence tomography are associated with timi iii flow following thrombolytic administration. *European Heart Journal*. 2010;31:775-776

39. **Karanasos A**, Toutouzas K, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Triantafyllou G, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of intimal thickening of non-atheromatic coronary segments with culprit plaque morphology. *European Heart Journal*. 2011;32:851-851
40. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Karabelas J, Stefanadi E, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in nstemi and stemi. *European Heart Journal*. 2011;32:987-987
41. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsiamis E, Klettas D, Triantafyllou G, Tousoulis D, Stefanadis C. Spatial distribution of ruptured culprit plaques in acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2011;32:994-994
42. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Drakopoulou M, Stefanadis C. Optical coherence tomography in combination with intracoronary thermography for the detection of functional and morphological characteristics of culprit lesions in patients with acs. *European Heart Journal*. 2011;32:832-832
43. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Papanikolaou A, Stathogiannis K, Stefanadi E, Triantafyllou G, Stefanadis C. Spatial distribution of culprit lesion thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2011;32:851-851
44. Toutouzas K, Riga M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Drakopoulou M, Patsa C, Triantafyllou G, Androulakis A, Stefanadis C. Optical coherence tomography assessment of the morphology of culprit ruptured plaques in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2011;32:994-994
45. **Karanasos A**, Ligthart J, Schultz C, Van Geuns RJ, Van Mieghem N, De Jaegere P, Daemen J, Zijlstra F, Regar E. Clinical and angiographic predictors of neointimal rupture as a culprit for very late stent thrombosis. Insights from optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2012;33:399-399
46. **Karanasos A**, Witberg K, Van Geuns RJ, Schultz C, Van Mieghem N, De Jaegere P, Bruining N, Zijlstra F, Regar E. Morphological characteristics by optical coherence tomography of ruptured neoatherosclerotic plaques in patients with very late stent thrombosis. *European Heart Journal*. 2012;33:176-176
47. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Stathogiannis K, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tousoulis D, Stefanadis C. Spatial distribution of culprit lesion thin cap fibroatheromas and culprit ruptured plaques in acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2012;33:708-708
48. Riga M, Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tsioufis C, Stefanadi E, Karabelas J, Trikas A, Tousoulis D, Stefanadis C. Thin fibrous caps with excessive macrophage infiltration in culprit lesions of patients with acute coronary syndrome are associated with increased local temperature. *American Journal of Cardiology*. 2008;102:203i-203i

49. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Tsiamis E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Culprit lesions located in the proximal segments of the coronary arteries have thinner fibrous cap and greater incidence of plaque rupture. An optical coherence tomography study. *American Journal of Cardiology*. 2009;104:19d-19d
50. Drakopoulou M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Synetos A, Tsiamis E, Papanikolaou A, Karabelas J, Tsioufis C, Stefanadis C. Intimal thickening of non-atheromatic coronary segments is associated with thin cap fibroatheroma in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:B85-B85
51. Synetos A, Toutouzas K, Riga M, Drakopoulou M, **Karanasos A**, Stathogiannis K, Michelongona A, Tsiamis E, Stefanadi E, Stefanadis C. Association of complex angiographic morphology with plaque rupture and thin fibrous cap by optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:B81-B81
52. **Karanasos A**, Ligthart J, Toutouzas K, Witberg K, van Geuns RJ, Van Mieghem N, Schultz C, Duckers H, De Jaegere P, Regar E. Tct-304 neoatherosclerosis and impaired vascular healing are associated with clinical presentation late after coronary stent implantation. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60
53. Hu S, Jia H, Yonetsu T, **Karanasos A**, Aguirre A, Tian J, Abtahian F, Vergallo R, Lee H, McNulty I, Zhang S, Bo Yu B, Kato K, Mizuno K, Collen D, Toutouzas K, Stefanadis C, Jang I-K. Abstract 13736: Differential sensitivity of plaque rupture and plaque erosion to thrombolytic therapy in patients with st-segment elevation myocardial infarction: An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2013;128
54. Ligthart J, Witberg K, Slots T, **Karanasos A**, Regar E. Assessment of co-registration between 3d angiography and ivus. An in vivo feasibility study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63
55. **Karanasos A**, Schuurbijs J, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen N, Dijkstra J, Van Soest G, Zijlstra F, van Geuns R, Wentzel J, Regar E. Association of wall shear stress with vascular healing response by oct 5 years after bioresorbable scaffold implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63
56. **Karanasos A**, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen N, simsek c, Freire R, Dijkstra J, Van Soest G, Zijlstra F, van Geuns R, Regar E. Optical coherence tomography assessment of the 5-year vascular healing response following implantation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63
57. **Karanasos A**, Van Geuns RJ, Van Mieghem N, Schultz C, Ligthart J, Witberg K, Diletti R, De Jaegere P, Zijlstra F, Regar E. Bioresorbable vascular scaffold in st-elevation acute myocardial infarction. A preliminary oct report. *European Heart Journal*. 2013;34
58. Simsek C, **Karanasos A**, Magro M, Garcia-Garcia H, Onuma Y, Regar E, Boersma H, Serruys P, Van Geuns R. Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: Five-year results of multiple invasive imaging modalities. *European Heart Journal*. 2013;34

59. Diletti R, **Karanasos A**, Muramatsu T, Nakatani S, Nauta ST, Onuma Y, Regar E, Schultz CJ, Serruys PW, Van Geuns RJ, Van Mieghem NM, Zijlstra F. Tct-254 everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with st-segment myocardial infarction. Safety feasibility and acute performance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62

60. **Karanasos A**, Del Trigo M., Toutouzas K., Ligthart J., Witberg K., Gnanadegan M., Van Soest G., Stefanadis C., Zijlstra F., Regar E. Association of neointimal morphology by OCT with rupture of neoatherosclerotic plaque very late after coronary stent implantation. *Eurointervention EuroPCR abstracts 2013*;351

61. **Karanasos A**, van Mieghem N., Diletti R., Onuma Y., Nauta S., Felix C., Daemen J., Kauer F., de Jaegere P., Serruys P.W., Regar E., Zijlstra F., van Geuns R.J. OCT assessment of the mid-term vascular healing response following everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation in myocardial infarction. The bioresorbable scaffolds STEMI-FIRST OCT study. *Eurointervention EuroPCR abstracts 2014*;Euro14A-MA072

62. **Karanasos A**, van Mieghem N., Hartman E., Ligthart J., van der Heide E., Regar E., Daemen J. Multi-modality intra-arterial imaging assessment of the vascular trauma induced by four different catheter-based renal sympathetic denervation systems. *Eurointervention EuroPCR abstracts 2014*;Euro14A-OP213

63. Diletti R., **Karanasos A**, Muramatsu T., Nakatani S., Van Mieghem N.M., Onuma Y., Nauta S.T., Ishibashi Y., Lenzen M.J., Ligthart J., Schultz C., Regar E., de Jaegere P.P., Serruys P.W., Zijlstra F., van Geuns R.J. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for treatment of patients presenting with STEMI bioresorbable scaffolds STEMI first study. *Eurointervention EuroPCR abstracts 2014*;Euro14A-OP201

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. Ιπποκράτειος όρκος

Όμνυμι Απόλλωνα ιητρών, και Ασκληπιόν, και Υγείαν, και Πανάκειαν, και θεούς πάντας τε και πάσας, ιστορας ποιεύμενος, έπιτελέα ποιήσιν κατα δύναμιν και κρίσιν έμην όρκον τόνδε και ζυγγραφην τήνδε.

Ηγήσασθαι μέν τόν διδάξαντά με την τέχνην ταύτην ίσα γενέτησιν έμοϊσι, και βίου κοινώσασθαι, και χρεών χρηίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, και γένος τó έξ ωύτέου άδελφοίς ίσον έπικρινέειν άρρέσι, και διδάζειν την τέχνην ταύτην, ην χρηίζωσι μανθάνειν, άνευ μισθοϋ και ζυγγραφής, παραγγελίης τε και άκροήσιος και τής λοιπής άπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υίοϊσι τε έμοϊσι, και τοϊσι τοϋ έμέ διδάξαντος, και μαθηταϊσι συγγεγραμμένοισί τε και ώρκισμένοις νόμω ιητρικῶ, άλλω δε ούδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι έπ' ώφελείη καμνόντων κατα δύναμιν και κρίσιν έμην, έπί δηλήσει δε και άδική είρζειν.

Ού δώσω δε ούδε φάρμακον ούδενι αίτηθείς θανάσιμον, ούδε ύφηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Όμοίως δε ούδε γυναικί πεσσόν φθόριον δώσω. Αγνώς δε και όσίως διατηρήσω βίον τόν έμόν και τέχνην την έμήν.

Ού τεμέω δε ούδε μήν λιθιῶντας, έκχωρήσω δε έργάτησιν άνδράσι πρήξιος τήσδε.

Ές οικίας δε όκόσας άν έσίω, έσελεύσομαι έπ' ώφελείη καμνόντων, έκτός έών πάσης άδικής έκουσίης και φθορίης, τής τε άλλης και άφροδισίων έργων έπί τε γυναικείων σωμάτων και άνδρώων, έλευθέρων τε και δούλων.

Α δ' άν έν θεραπείη η ίδω, η άκούσω, η και άνευ θεραπείης κατα βίον άνθρώπων, ά μη χρή ποτε έκλαλέεσθαι έξω, σιγήσομαι, άρρήτα ήγεύμενος είναι τά τοιαϋτα.

Όρκον μέν οϋν μοι τόνδε έπιτελέα ποιέοντι, και μη ζυγχέοντι, είη έπαύρασθαι και βίου και τέχνης δοξαζομένω παρα πᾶσιν άνθρώποις ές τόν αιεί χρόνον. παραβαίνοντι δε και έπιορκοϋντι, τάναντία τουτέων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ. Βιογραφικό σημείωμα υποψηφίου.

Βιογραφικά και δημογραφικά στοιχεία

Όνομα: Αντώνιος Καρανάσος

Ημερομηνία Γέννησης: 23 Ιανουρίου 1982

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμος

Υπηκοότητα: Ελληνική

Επίπεδο γλωσσών: Ελληνικά (Μητρική), Αγγλικά (άριστη γνώση), Γαλλικά (βασική γνώση), Ολλανδικά (βασική γνώση), Ισπανικά (στοιχειώδης γνώση)

Τρέχουσα διεύθυνση: Nieuwe Binnenweg 214D, 3021GM, Rotterdam, Zuid Holland, Netherlands

Τηλέφωνο: +31(0)627561555, +30-6955474450

e-mail: akaranasos@hotmail.com; a.karanasos@erasmusmc.nl

Εκπαίδευση

- Αποφοίτηση από μέση εκπαίδευση: 1999
- Αποφοίτηση από Ιατρική Σχολή ΕΚΠ: 2005
- Μάρτιος 2006 – Σεπτέμβριος 2007: Ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου σε ΚΥ Αταλάντης
- Οκτώβριος 2007 – σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης (υποψήφιος διδάκτορας) Ά Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠ
- Μάρτιος 2010-Δεκέμβριος 2011: Ειδικευόμενος Παθολογίας, Β' Παθολογική Κλινική Σισμανογελίου, Αθήνα
- Ιανουάριος 2012-σήμερα: Κλινικός ερευνητής σε Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Netherlands

Συμμετογή σε ερευνητικά πρωτόκολλα

- Assessment of the vascular healing response by OCT of bioresorbable scaffolds in STEMI
- Assessment of the vascular trauma induced by renal denervation catheters
- Clinical validation of automated methods for plaque characterization and fibrous cap measurement in OCT pullbacks
- Evaluation of three-dimensional renderings for improving the diagnostic potential of OCT in bifurcation lesions
- Assessment of the impact of shear stress in plaque development and healing response of bioresorbable scaffolds
- Long-term follow-up of bioresorbable scaffolds
- Assessment of late DES failure by intravascular imaging
- Guidance of interventional treatment by optical coherence tomography
- Invasive methods, including optical coherence tomography, intravascular ultrasound and thermography, for the evaluation of vulnerable or high-risk plaques.
- Assessment of the association of plaque morphology by OCT and outcome of thrombolysis in STEMI patients undergoing thrombolysis.
- Evaluation of clinical, angiographic and genetic factors associated with progression of atheromatosis
- Experimental evaluation of microwave radiometry for the study of the thermal heterogeneity of atheromatic plaques.
- Experimental evaluation of a dedicated stent with bioabsorbable polymer for the passivation of vulnerable plaque.

- Experimental evaluation of a new method for chemical denervation of the renal artery
- Comparative evaluation of myocardial ischemia in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus.

Βραβεύσεις

1. Υποτροφία του **Ελληνικού Ιδρύματος Καρδιολογίας** για το έτος 2011

2. Υποψηφιότητα για **Young Investigator Award in Coronary Pathophysiology and Microcirculation** στο συνέδριο **European Society of Cardiology Congress 2012** για την εργασία: '**Karanasos A**, Witberg K, Van Geuns RJ, Schultz C, van Mieghem N, De Jaegere P, Bruining N, Zijlstra F, Regar E. Morphological characteristics by optical coherence tomography of ruptured neoatherosclerotic plaques in patients with very late stent thrombosis'

Επιστημονικό έργο

Κριτής εργασιών σε ξενόγλωσσα περιοδικά

Είμαι κριτής εργασιών στα ακόλουθα ξενόγλωσσα περιοδικά:

1. Circulation: Cardiovascular Interventions
2. International Journal of Cardiology
3. International Journal of Cardiovascular Imaging
4. Minerva Cardioangiologica
5. Expert Review of Cardiovascular Therapy
6. International Journal of Anatomy and Physiology
7. Current Topics in Medicinal Chemistry
8. Cardiology (Future medicine)
9. Interventional Cardiology (Future medicine)

Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια

Έχω συμμετάσχει σε **90 ανακοινώσεις** στα 5 μεγαλύτερα διεθνή συνέδρια καρδιολογίας και επεμβατικής καρδιολογίας.

American Heart Association Annual Scientific Sessions: 14

Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology: 19

Congresses of the European Society of Cardiology: 42

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Meeting: 11

EuroPCR: 4

Συγκεκριμένα:

American Heart Association Annual Scientific Sessions (No: 14)

Τα αποσπάσματα δημοσιεύονται στο περιοδικό Circulation:

1. Riga M, Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tsioufis C, Stefanadi E, Karabelas J, Trikas A, Tousoulis D, Stefanadis C. Thin fibrous caps with excessive macrophage infiltration in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes are associated with increased local temperature. Circulation. 2008;118:S958-S959
2. Drakopoulou M, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, **Karanasos A**, Patsa C, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Culprit lesions located in the proximal segments of the coronary arteries have thinner fibrous cap and greater incidence of plaque rupture: An optical coherence tomography study. Circulation. 2009;120:S922-S923
3. **Karanasos A**, Toutouzas K, Drakopoulou M, Synetos A, Riga M, Tsiamis E, Klettas D, Tentolouris C, Stefanadi E, Stefanadis C. Morphological characteristics of the culprit lesion correlate with the angiographic flow grade following thrombolysis in myocardial infarction. An optical coherence tomography study. Circulation. 2009;120:S1087-S1087
4. Toutouzas K, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, **Karanasos A**, Michelongona A, Grassos H, Stefanadi E, Siores E, Stefanadis C. An experimental study with microwave thermography for the assessment of atherosclerotic vascular disease. Circulation. 2009;120:S1113-S1113
5. Toutouzas K, Synetos A, **Karanasos A**, Karampelas J, Tsiamis E, Stefanadi E, Kipshidze N, Stefanadis C. Assessment of a new biodegradable drug eluting stent for the inhibition of neovascularisation and neointimal hyperplasia: An experimental study with optical coherence tomography. Circulation. 2009;120:S916-S917
6. **Karanasos A**, Toutouzas K, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of morphological characteristics of culprit atheromatic plaque with thrombus burden following thrombolytic therapy: An optical coherence study. Circulation. 2010;122
7. **Karanasos A**, Toutouzas K, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of the distance from the coronary ostium with plaque morphology in patients with acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. Circulation. 2010;122

8. Toutouzas K, Riga M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Drakopoulou M, Karampelas I, Tsioufis C, Stefanadis C. Minimal lumen site is not involved in the rupture site of culprit lesions in the majority of patients with acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2010;122
9. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Proximal culprit lesions of acute coronary syndromes are characterized by high-risk morphological characteristics by optical coherence tomography. *Circulation*. 2011;124
10. Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Latsios G, Tousoulis D, Stefanadis C. Morphological characteristics of culprit ruptured plaques differ between nSTEMI and STEMI. *Circulation*. 2011;124
11. **Karanasos A**, Toutouzas K, Aggeli C, Felekos I, Tsiamis E, Sfrikakis P, Kitis G, Zampeli E, Protogerou A, Stefanadis C. Abstract 18224: Rheumatoid arthritis is associated with high ischemic burden, comparable to diabetes mellitus, but in the absence of obstructive coronary disease. *Circulation*. 2012;126:A18224
12. **Karanasos A**, Witberg K, Ligthart J, van Geuns R-J, Daemen J, Bruining N, van Soest G, Zijlstra F, Toutouzas K, Regar E. In-stent neoatherosclerosis: Are first generation drug eluting stents different than bare metal stents? An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2012;126:A19296
13. Stathogiannis K, Toutouzas K, Spargias K, Latsios G, Synetos A, **Karanasos A**, Chrissoheris M, Chalapas A, Antoniadis A, Pavlides G, Stefanadis C. Abstract 15979: Association of annular size with aortic valve regurgitation after TAVI with Medtronic CoreValve and Edwards Sapien XT. *Circulation*. 2012;126:A15979
14. Hu S, Jia H, Yonetsu T, **Karanasos A**, Aguirre A, Tian J, Abtahian F, Vergallo R, Lee H, McNulty I, Zhang S, Bo Yu B, Kato K, Mizuno K, Collen D, Toutouzas K, Stefanadis C, Jang I-K. Abstract 13736: Differential sensitivity of plaque rupture and plaque erosion to thrombolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: An optical coherence tomography study. *Circulation*. 2013;128

Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology (No: 19)

Τα αποσπάσματα δημοσιεύονται στο περιοδικό *Journal of the American College of Cardiology*

1. Toutouzas K, Riga M, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tousoulis D, Tsioufis C, Karampelas J, Trikas A, Stefanadi E, Stefanadis C. Optical coherence tomography analysis of culprit lesions of patients with acute myocardial infarction in combination with intracoronary thermography: Excessive macrophage infiltration of thin fibrous caps are associated with increased local temperature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:A92-A92

2. Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tousoulis D, Stefanadi E, Tentolouris C, Tsioufis C, Stefanadis C. Thin cap of the culprit lesion, as assessed by optical coherence tomography, is associated with the outcome of fibrinolytic therapy in patients with stemi. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:A54-A54

3. Toutouzas K, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Stefanadi E, Stefanadis C. Safety and feasibility of a new biodegradable drug eluting stent for the inhibition of neovascularization: Assessment with optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:A21-A21

4. **Karanasos A**, Toutouzas K, Synetos A, Tsiamis E, Drakopoulou M, Karambelas J, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. In vivo morphologic analysis of plaque rupture in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A189-E1772

5. Riga M, Toutouzas K, Drakopoulou M, Karampelas J, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Thinner fibrous cap and greater incidence of plaque rupture characterize culprit lesions in proximal segments of coronary arteries as assessed by optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A189-E1773

6. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Karampelas J, Tsiamis E, Michelongona A, Tsioufis C, Stefanadis C. In vivo comparison of morphological characteristics of culprit lesions between patients with st elevation myocardial infarction and non st elevation acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A190-E1774

7. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Riga M,

Karambelas J, Tsioufis C, Stefanadis C. High-risk morphological characteristics in optical coherence tomography study are correlated with complex angiographic morphology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A203-E1910

8. Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Tsioufis C, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Correlation of specific morphological characteristics of the culprit lesion with the efficacy of thrombolysis. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A209-E1969

9. Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Synetos A, Riga M, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Association of morphological characteristics of culprit atheromatic plaques with the outcome of thrombolytic therapy: New implications of optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A109-

10. Toutouzas K, Tsiamis E, Synetos A, **Karanasos A**, Stefanadi E, Kipshidze N, Stefanadis C. Assessment by optical coherence tomography of a dedicated drug eluting stent with biodegradable polymer for the inhibition of neovascularization and neointimal hyperplasia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:A217-E2064

11. **Karanasos A**, Toutouzas K, Synetos A, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of high-risk morphological characteristics by optical coherence tomography with complex angiographic morphology in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:E932-E932

12. **Karanasos A**, Tsiamis E, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Stathogiannis K, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Spatial distribution of ruptured culprit plaques in acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:E1740-E1740

13. Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Synetos A, Michelongona A, Stefanadi E, Tsioufis C, Stefanadis C. In vivo comparison of morphological characteristics of rupture site in culprit lesions between patients with st and non-st elevation acute coronary syndromes: An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:E1599-E1599

14. **Karanasos A**, Toutouzas K, Tsiamis E, Aggeli C, Felekos I, Zampeli E, Protogerou A, Kitas G, Sfrikakis P, Stefanadis C. Silent myocardial ischemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:E1252-E1252

15. Stefanadis C, Toutouzas K, Synetos A, Tsioufis C, **Karanasos A**, Agrogiannis G, Stefanis L, Patsouris E, Tousoulis D. Chemical denervation of the renal artery by vincristine in swine. A new catheter based technique. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:E2088-E2088

16. Ishibashi Y, Onuma Y, Nauta S, Diletti R, **Karanasos A**, Muramatsu T, Regar E, Van Mieghem N, de Jaegere P, Serruys P, Zijlstra F, van Geuns R. Acute angiographic and six-month clinical outcomes after implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in long lesions (>32mm). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63

17. Ligthart J, Witberg K, Slots T, **Karanasos A**, Regar E. Assessment of co-registration between 3d angiography and ivus. An in vivo feasibility study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63

18. **Karanasos A**, Schuurbiens J, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen N, Dijkstra J, Van Soest G, Zijlstra F, van Geuns R, Wentzel J, Regar E. Association of wall shear stress with vascular healing response by oct 5 years after bioresorbable scaffold implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63

19. **Karanasos A**, Gnanadesigan M, van Ditzhuijzen N, simsek c, Freire R, Dijkstra J, Van Soest G, Zijlstra F, van Geuns R, Regar E. Optical coherence tomography assessment of the 5-year vascular healing response following implantation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63

Congresses of the European Society of Cardiology (No: 42)

Τα αποσπάσματα δημοσιεύονται στο περιοδικό *European Heart Journal*

1. Riga M, Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tsioufis C, Stefanadi E, Karabelas J, Trikas A, Tousoulis D, Stefanadis C. Increased local inflammatory activation is associated with thin fibrous caps in culprit lesions of patients with acute myocardial infarction. New insights by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2008;29:843-843

2. Toutouzas K, Riga M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Tsioufis C, Vavuranakis M, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Correlation of fibrous cap thickness of culprit lesion with the success rate of fibrinolytic therapy. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2008:445

3. Toutouzas K, Drakopoulou M, Papaioannou T, **Karanasos A**, Karampelas J, Tsiamis E, Vavuranakis M, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Increased heat energy in culprit lesions: New insights in the detection of high risk plaques. *European Heart Journal*. 2008;29:521-521
4. Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Drakopoulou M, Tsiamis E, Tsioufis C, Vavuranakis M, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Plaque rupture of culprit lesions, as identified by optical coherence tomography, is associated with failed thrombolysis in patients with stemi. *European Heart Journal*. 2008;29:844-845
5. Drakopoulou M, Toutouzas K, Synetos A, Tsiamis E, Karabelas J, Tousoulis D, **Karanasos A**, Stefanadi E, Tsioufis C, Stefanadis C. Impact of type 2 diabetes mellitus on diffuse inflammatory activation of de novo atheromatous lesions: Implications of systemic inflammation. *European Heart Journal*. 2009;30:231-231
6. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, Androulakis A, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Thin fibrous cap and plaque rupture predict worse outcome of thrombolytic therapy. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2009;30:42-42
7. Synetos A, Toutouzas K, Drakopoulou M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tsioufis C, Michelongona A, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Complex angiographic plaque morphology is correlated with plaque rupture as estimated by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2009;30:592-592
8. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tousoulis D, Riga M, Tentolouris C, Androulakis A, Stefanadis E, Stefanadis C. Correlation of systemic inflammatory activation with the thickness of the fibrous cap and the incidence of plaque rupture in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2009;30:765-765
9. Toutouzas K, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Stefanadi E, Kipshidze N, Stefanadis C. Assessment of a new biodegradable drug eluting stent for the inhibition of neovascularisation and neointimal hyperplasia: An experimental study with optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2009;30
10. Toutouzas K, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Combination of optical coherence tomography and intracoronary thermography for the morphological and functional assessment of the culprit lesion in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2009;30:672-672

11. Toutouzas K, Synetos A, **Karanasos A**, Tsiamis E, Tsioufis C, Tousoulis D, Riga M, Drakopoulou M, Stefanadi E, Stefanadis C. Culprit lesions located in the proximal segments of the coronary arteries are characterized by more complex morphological characteristics. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2009;30:245-246

12. Toutouzas K, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, **Karanasos A**, Michelongona A, Grassos C, Stefanadi E, Stefanadis C. Thermal heterogeneity in atherosclerotic vascular disease. An experimental study with microwave thermography. *European Heart Journal*. 2009;30:29-29

13. Drakopoulou M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Synetos A, Moldovan C, Grassos H, Siores E, Tsiamis E, Stefanadis C. Association of the extent of early atheromatic lesions with thermal heterogeneity assessed non-invasively by microwave radiometry. An experimental study. *European Heart Journal*. 2010;31:502-502

14. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Karampelas J, Stefanadi E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of intimal thickening with thin cap fibroatheroma in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2010;31:253-254

15. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Karampelas J, Drakopoulou M, Synetos A, Tousoulis D, Tsioufis C, Stefanadis C. Association of systemic inflammatory activation with plaque rupture in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2010;31:696-696

16. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Karampelas J, Ntarladimas I, Tsiamis E, Stefanadi E, Stefanadis C. Complex angiographic morphology is associated with ruptured plaques and thinner fibrous cap by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2010;31:795-795

17. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Drakopoulou M, Stathogiannis K, Michelongona A, Tsiamis E, Stefanadi E, Androulakis A, Stefanadis C. Culprit lesions in proximal segments of coronary arteries are associated with thin fibrous cap and plaque rupture as assessed by optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2010;31:798-798

18. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Synetos A, Drakopoulou M, Karampelas J, Tsiamis E, Michelongona A, Stefanadi E, Stefanadis C. Optical coherence tomography for in vivo study of rupture site morphological characteristics in culprit lesions of patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31:795-795

19. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Tsioufis C, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. Optical coherence tomography study for in vivo comparison of rupture site morphological characteristics in culprit lesions between patients with st and non-st elevation acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31:797-798

20. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Drakopoulou M, Synetos A, Karampelas J, Tsioufis C, Stefanadis C. Plaque rupture in patients with acute coronary syndromes is located away from the site of minimal lumen of the culprit lesion - an optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2010;31:798-798

21. Synetos A, Toutouzas K, Drakopoulou M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Agrogiannis G, Tousoulis D, Patsouris E, Stefanadis C. Biodegradable bevacizumab eluting stent effectively inhibits revascularization and intimal hyperplasia: An experimental study. *European Heart Journal*. 2010;31:404-404

22. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Stathogiannis K, Michelongona A, Tsiamis E, Koufakis N, Tentolouris C, Stefanadi E, Stefanadis C. High-risk morphological characteristics of the culprit lesion in myocardial infarction patients are associated with impaired flow following thrombolytic administration. *European Heart Journal*. 2010;31:495-496

23. Synetos A, Toutouzas K, Drakopoulou M, **Karanasos A**, Karampelas J, Tsiamis E, Tousoulis D, Agrogiannis G, Patsouris E, Stefanadis C. Inhibition of plaque neovascularization and intimal hyperplasia by specific targeting vascular endothelial growth factor with biodegradable bevacizumab-eluting stent. *European Heart Journal*. 2010;31:368-369

24. Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Drakopoulou M, Synetos A, Tsioufis C, Tousoulis D, Davlouros P, Mpouki K, Stefanadis C. Morphological characteristics of the culprit lesion, assessed by optical coherence tomography are associated with timi iii flow following thrombolytic administration. *European Heart Journal*. 2010;31:775-776

25. **Karanasos A**, Toutouzas K, Tsiamis E, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Triantafyllou G, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of intimal thickening of non-atheromatic coronary segments with culprit plaque morphology. *European Heart Journal*. 2011;32:851-851

26. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Drakopoulou M, Karabelas J, Stefanadi E, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. New insights by optical coherence

tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in nstemi and stemi. *European Heart Journal*. 2011;32:987-987

27. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsiamis E, Klettas D, Triantafyllou G, Tousoulis D, Stefanadis C. Spatial distribution of ruptured culprit plaques in acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2011;32:994-994

28. Klettas D, Toutouzas K, Synetos A, **Karanasos A**, Patsa C, Spanos A, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Polymorphism in the promoter of the crp gene is associated with increased risk of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2011;32:421-421

29. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Drakopoulou M, Stefanadis C. Optical coherence tomography in combination with intracoronary thermography for the detection of functional and morphological characteristics of culprit lesions in patients with acs. *European Heart Journal*. 2011;32:832-832

30. Riga M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Papanikolaou A, Stathogiannis K, Stefanadi E, Triantafyllou G, Stefanadis C. Spatial distribution of culprit lesion thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndromes. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2011;32:851-851

31. Toutouzas K, Riga M, **Karanasos A**, Tsiamis E, Synetos A, Drakopoulou M, Patsa C, Triantafyllou G, Androulakis A, Stefanadis C. Optical coherence tomography assessment of the morphology of culprit ruptured plaques in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2011;32:994-994

32. **Karanasos A**, Ligthart J, Schultz C, Van Geuns RJ, Van Mieghem N, De Jaegere P, Daemen J, Zijlstra F, Regar E. Clinical and angiographic predictors of neointimal rupture as a culprit for very late stent thrombosis. Insights from optical coherence tomography. *European Heart Journal*. 2012;33:399-399

33. **Karanasos A**, Witberg K, Van Geuns RJ, Schultz C, Van Mieghem N, De Jaegere P, Bruining N, Zijlstra F, Regar E. Morphological characteristics by optical coherence tomography of ruptured neoatherosclerotic plaques in patients with very late stent thrombosis. *European Heart Journal*. 2012;33:176-176

34. **Karanasos A**, Toutouzas K, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Stathogiannis K, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tousoulis D, Stefanadis C. Spatial distribution of culprit

lesion thin cap fibroatheromas and culprit ruptured plaques in acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study. *European Heart Journal*. 2012;33:708-708

35. Stathogiannis K, Toutouzas K, Spargias K, Latsios G, Synetos A, **Karanasos A**, Chrissoheris M, Antoniadis A, Pavlides G, Stefanadis C. Clinical and hemodynamic outcomes in patients with prosthesis-patient mismatch after tavi with both core valve and edwards sapien xt valves. *European Heart Journal*. 2012;33:715-715

36. Stathogiannis K, Toutouzas K, Spargias K, Latsios G, Synetos A, **Karanasos A**, Chrissoheris M, Antoniadis A, Pavlides G, Stefanadis C. Impact of valve type and annular size on post tavi aortic valve regurgitation. *European Heart Journal*. 2012;33:716-716

37. Stathogiannis K, Toutouzas K, Spargias K, Latsios G, Synetos A, **Karanasos A**, Chrissoheris M, Antoniadis A, Pavlides G, Stefanadis C. Predictors of prosthesis-patient mismatch in patients undergoing tavi with corevalve and sapien xt. *European Heart Journal*. 2012;33:715-716

38. Stefanadis C, Toutouzas K, Synetos A, Tsioufis C, **Karanasos A**, Agrogiannis G, Stefanis L, Patsouris E, Tousoulis D. Experimental evaluation of a new catheter-based technique for the treatment of resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2012;33:182-182

39. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Nikolaou C, Michelongona A, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Prognostic models for cardiovascular events after successful primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2012;33:501-501

40. Diletti R, Van Mieghem N, Muramatsu T, Schultz C, Regar E, De Jaegere P, Zijlstra F, **Karanasos A**, Serruys P, Van Geuns RJ. Second-generation everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold for treatment of patients presenting with acute coronary syndromes - insights from the rotterdam expand registry. *European Heart Journal*. 2013;34

41. **Karanasos A**, Van Geuns RJ, Van Mieghem N, Schultz C, Ligthart J, Witberg K, Diletti R, De Jaegere P, Zijlstra F, Regar E. Bioresorbable vascular scaffold in st-elevation acute myocardial infarction. A preliminary oct report. *European Heart Journal*. 2013;34

42. Simsek C, **Karanasos A**, Magro M, Garcia-Garcia H, Onuma Y, Regar E, Boersma H, Serruys P, Van Geuns R. Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: Five-year results of multiple invasive imaging modalities. *European Heart Journal*. 2013;34

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Meeting (No: 11)

Τα αποσπάσματα δημοσιεύονται στα περιοδικά *American Journal of Cardiology* (έως το 2009) και *Journal of the American College of Cardiology* (2010 και έπειτα)

1. Riga M, Toutouzas K, Tsiamis E, **Karanasos A**, Tsioufis C, Stefanadi E, Karabelas J, Trikas A, Tousoulis D, Stefanadis C. Thin fibrous caps with excessive macrophage infiltration in culprit lesions of patients with acute coronary syndrome are associated with increased local temperature. *American Journal of Cardiology*. 2008;102:203i-203i

2. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Tsiamis E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadi E, Stefanadis C. Culprit lesions located in the proximal segments of the coronary arteries have thinner fibrous cap and greater incidence of plaque rupture. An optical coherence tomography study. *American Journal of Cardiology*. 2009;104:19d-19d

3. Toutouzas K, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, **Karanasos A**, Michelongona A, Grassos H, Stefanadi E, Siores E, Stefanadis C. Non-invasive assessment of thermal heterogeneity in atherosclerotic vascular disease. An experimental study with microwave thermography. *American Journal of Cardiology*. 2009;104:72d-72d

4. Drakopoulou M, Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Synetos A, Tsiamis E, Papanikolaou A, Karabelas J, Tsioufis C, Stefanadis C. Intimal thickening of non-atheromatic coronary segments is associated with thin cap fibroatheroma in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:B85-B85

5. Synetos A, Toutouzas K, Riga M, Drakopoulou M, **Karanasos A**, Stathogiannis K, Michelongona A, Tsiamis E, Stefanadi E, Stefanadis C. Association of complex angiographic morphology with plaque rupture and thin fibrous cap by optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:B81-B81

6. Toutouzas K, Klettas D, Synetos A, **Karanasos A**, Patsa C, Spanos A, Tousoulis D, Stefanadis C. Matrix metalloproteinases can predict the progression of non-culprit lesion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:B162-B162

7. **Karanasos A**, Ligthart J, Toutouzas K, Witberg K, van Geuns RJ, Van Mieghem N, Schultz C, Duckers H, De Jaegere P, Regar E. Tct-304 neoatherosclerosis and impaired vascular healing are associated with clinical presentation late after coronary stent implantation. An optical coherence tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60

8. Synetos A, Toutouzas K, **Karanasos A**, Nikolaou C, Michelongona A, Panagiotakos D, Tsiamis E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Tct-528 clinical syntax score and long-term outcome after successful primary pci. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60

9. Toutouzas K, **Karanasos A**, Spargias K, Stathogiannis K, Latsios G, Synetos A, Chrisoheris M, Chalapas A, Antoniadis A, Pavlides G. Tct-894 impact of transcatheter aortic valve implantation on mitral regurgitation. Insights from a multicenter study. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60

10. Diletti R, **Karanasos A**, Muramatsu T, Nakatani S, Nauta ST, Onuma Y, Regar E, Schultz CJ, Serruys PW, Van Geuns RJ, Van Mieghem NM, Zijlstra F. Tct-254 everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with st-segment myocardial infarction. Safety feasibility and acute performance. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62

11. Van Geuns RJ, De Jaegere P, Diletti R, **Karanasos A**, Muramatsu T, Nauta ST, Onuma Y, Regar E, Schultz CJ, Serruys PW, Van Mieghem NM, Zijlstra F. Tct-429 short- and intermediate- term clinical outcomes after implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold in complex lesions : A prospective single-arm study - absorb expand trial. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62

EuroPCR (No: 4)

Τα αποσπάσματα δημοσιεύονται στο περιοδικό *Eurointervention*

1. **Karanasos A.**, Del Trigo M., Toutouzas K., Ligthart J., Witberg K., Gnanadegan M., Van Soest G., Stefanadis C., Zijlstra F., Regar E. Association of neointimal morphology by OCT with rupture of neoatherosclerotic plaque very late after coronary stent implantation. Eurointervention EuroPCR abstracts 2013;351

2. **Karanasos A.**, van Mieghem N., Diletti R., Onuma Y., Nauta S., Felix C., Daemen J., Kauer F., de Jaegere P., Serruys P.W., Regar E., Zijlstra F., van Geuns R.J. OCT assessment of the mid-term vascular healing response following everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation in myocardial infarction. The bioresorbable scaffolds STEMI-FIRST OCT study. Eurointervention EuroPCR abstracts 2014;Euro14A-MA072

3. **Karanasos A.**, van Mieghem N., Hartman E., Ligthart J., van der Heide E., Regar E., Daemen J. Multi-modality intra-arterial imaging assessment of the vascular trauma induced by four different catheter-based renal sympathetic denervation systems. Eurointervention EuroPCR abstracts 2014;Euro14A-OP213

4. Diletti R., **Karanasos A.**, Muramatsu T., Nakatani S., Van Mieghem N.M., Onuma Y., Nauta S.T., Ishibashi Y., Lenzen M.J., Ligthart J., Schultz C., Regar E., de Jaegere P.P., Serruys P.W., Zijlstra F., van Geuns R.J. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for treatment of patients presenting with STEMI bioresorbable scaffolds STEMI first study. Eurointervention EuroPCR abstracts 2014;Euro14A-OP201

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά (Peer Review)

Έχω συμμετάσχει σε **39** peer review δημοσιεύσεις, σε 11 από τις οποίες είμαι πρώτος συγγραφέας και σε 10 δεύτερος συγγραφέας

1. **Karanasos A**, Tu S, Heide E, Reiber JH, Regar E. Carina shift as a mechanism for side-branch compromise following main vessel intervention: Insights from three-dimensional optical coherence tomography." *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2012;2: 173-177.
2. **Karanasos A**, Ligthart JM, Witberg KT, Regar E. Calcified nodules: An underrated mechanism of coronary thrombosis? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:1071-1072
3. **Karanasos A**, Simsek C, Serruys P, Ligthart J, Witberg K, van Geuns RJ, Sianos G, Zijlstra F, Regar E. Five-year optical coherence tomography follow-up of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: Changing the paradigm of coronary stenting? *Circulation*. 2012;126:e89-91
4. **Karanasos A**, Ligthart JM, Regar E. In-stent neoatherosclerosis: A cause of late stent thrombosis in a patient with "Full metal jacket" 15 years after implantation: Insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:799-800
5. **Karanasos A**, Tsiamis E, Stefanadis C. Myocardial infarction caused by ostial right coronary artery thrombus in the absence of atheromatosis. *J Invasive Cardiol*. 2012;24:E188-189
6. **Karanasos A**, Tu S, van der Linden M, van Weenen S, Ligthart J, Regar E. Online 3-dimensional rendering of optical coherence tomography images for the assessment of bifurcation intervention. *Can J Cardiol*. 2012;28:759.e751-753
7. **Karanasos A**, Ligthart J, Witberg K, van Soest G, Bruining N, Regar E. Optical coherence tomography: Potential clinical applications. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2012;5:206-220
8. **Karanasos A**, Regar E. Standing on solid ground?: Reassessing the role of incomplete strut apposition in drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Feb;7(1):6-8.
9. **Karanasos A**, van Geuns RJ, Zijlstra F, Regar E. Very late bioresorbable scaffold thrombosis after discontinuation of dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J*. 2014 Feb 19. [Epub ahead of print]
10. **Karanasos A**, Regar E, Geeve P, van Mieghem NM. Bioresorbable scaffold in myocardial infarction: has the time come? *Int J Cardiol*. 2013 Jul 15;167(1):e17-9.
11. **Karanasos A**, van Soest G, Ligthart JMR, Gnanadesigan M, del Trigo M, Regar E. Periprocedural myocardial injury unraveled: Combined assessment by optical coherence tomography, near-infrared spectroscopy and IVUS. *J Invasive Cardiol*. 2013;25:22A-23A

12. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stefanadis C. Multiple plaque morphologies assessed by optical coherence tomography in a patient with acute coronary syndrome. *Heart*. **2010;96:1335-1336**
13. Toutouzas K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-st-elevation myocardial infarction and st-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. **2011;161:1192-1199**
14. Toutouzas K, **Karanasos A**, Anastasakis A, Vavuranakis M, Seggewiss H, Stefanadis C, Rigopoulos A. Optimal branch selection in alcohol septal ablation. *Int J Cardiol*. **2011;147:143-144**
15. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stathogiannis K, Synetos A, Tsiamis E, Papadopoulos D, Stefanadis C. A honeycomb-like structure in the left anterior descending coronary artery: Demonstration of recanalized thrombus by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. **2012;5:688-689**
16. Toutouzas K, **Karanasos A**, Riga M, Tsiamis E, Synetos A, Michelongona A, Papanikolaou A, Triantafyllou G, Tsioufis C, Stefanadis C. Optical coherence tomography assessment of the spatial distribution of culprit ruptured plaques and thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndrome. *EuroIntervention*. **2012;8:477-485**
17. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stefanadis C. Pitfalls of angiography in the assessment of atherosclerosis: The role of optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol*. **2012;24:246-247**
18. Diletti R, **Karanasos A**, Muramatsu T, Nakatani S, Van Mieghem NM, Onuma Y, Nauta ST, Ishibashi Y, Lenzen MJ, Ligthart J, Schultz C, Regar E, de Jaegere PP, Serruys PW, Zijlstra F, van Geuns RJ. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study. *Eur Heart J*. **2014 Mar;35(12):777-86**.
19. Simsek C, **Karanasos A**, Magro M Garcia-Garcia, HM, Onuma Y, Regar E, Boersma E, Serruys PW, van Geuns RJ. Long-term Invasive Follow-Up of the Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold: Five-year Results of Multiple Invasive Imaging Modalities. *EuroIntervention*;in press.
20. Toutouzas K, **Karanasos A**, Stefanadis C. Inflammatory mechanisms of adverse reactions to BMS. *Curr Vasc Pharmacol* **2013 Jul;11(4):379-91**. van Ditzhuijzen NS,
21. **Karanasos A**, Bruining N, van den Heuvel M, Sorop O, Ligthart J, Witberg K, Garcia-Garcia HM, Zijlstra F, Duncker DJ, van Beusekom HM, Regar E. The impact of Fourier-Domain optical coherence tomography catheter induced motion artefacts on

quantitative measurements of a PLLA-based bioresorbable scaffold. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014 May 16. [Epub ahead of print]

22. Toutouzas K, Tsiamis E, Karanasos A, Drakopoulou M, Synetos A, Tsioufis C, Tousoulis D, Davlouros P, Alexopoulos D, Bouki K, Apostolou T, Stefanadis C. Morphological characteristics of culprit atheromatic plaque are associated with coronary flow after thrombolytic therapy: New implications of optical coherence tomography from a multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:507-514

23. Mytas D, Zairis M, Karanasos A, Kosma L, Arsenos P, Tentolouris C, Pitsavos C, Foussas S, Stefanadis C, Cokkinos D. Effect of statin pretreatment on the outcome of ST-segment elevation myocardial infarction in patients without prior history of coronary artery disease. *Hellenic J Cardiol*. 2013 Nov-Dec;54(6):422-8.

24. Synetos A, Toutouzas K, Karanasos A, Stathogiannis K, Triantafyllou G, Tsiamis E, Lerakis S, Stefanadis C. Differences in drug-eluting stents used in coronary artery disease. *Am J Med Sci*. 2011;342:402-408

25. Toutouzas K, Synetos A, Karanasos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, Lerakis S, Stefanadis C. Percutaneous coronary intervention in chronic stable angina. *Am J Med Sci*. 2010;339:568-572

26. Toutouzas K, Synetos A, Karanasos A, Tsiamis E, Stefanadis C. Simultaneous occlusion of two coronary arteries in a patient with acute myocardial infarction: A result of plaque rupture and plaque erosion. *Int J Cardiol*. 2011;152:e29-30

27. Toutouzas K, Synetos A, Karanasos A, Nikolaou C, Michelongona A, Panagiotakos D, Tsiamis E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Prognostic models for cardiovascular events after successful primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2012;158:168-170

28. Toutouzas K, Sfikakis PP, Karanasos A, Aggeli C, Felekos C, Kitas G, Zampeli E, Protogerou A, Stefanadis C. Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: hypothesis-generating insights from a cross-sectional study. *Rheumatology* 2012

29. Namas W, Ligthart JM, Karanasos A, Witberg KT, Regar E. Optical coherence tomography for evaluation of coronary stents in vivo. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 May;11(5):577-88.

30. Hu S, Yonetsu T, Jia H, Karanasos A, Aguirre AD, Tian J, Abtahian F, Vergallo R, Soeda T, Lee H, McNulty I, Kato K, Yu B, Mizuno K, Toutouzas K, Stefanadis C, Jang IK. Residual Thrombus Pattern in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Caused by Plaque Erosion Versus Plaque Rupture After Successful Fibrinolysis: An Optical Coherence Tomography Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 8;63(13):1336-8.

31. Toutouzas K, Stathogiannis K, Synetos A, **Karanasos A**, Stefanadis C. Vulnerable atherosclerotic plaque: From the basic research laboratory to the clinic. *Cardiology* 2012;123:248-53

32. Toutouzas K, Patsa C, Synetos A, **Karanasos A**, Karampelas J, Tsiamis E, Spanos A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. The impact of new generation drug-eluting stent implantation on patients with chronic kidney disease and a single lesion in the proximal segment of the left anterior descending artery. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52:103-110

33. Patsa C, Toutouzas K, Tsiamis E, Tsioufis C, Spanos A, **Karanasos A**, Michelongona A, Tousoulis D, Stefanadis C. Impact of metabolic syndrome on clinical outcomes after new generation drug-eluting stent implantation: The 'obesity paradox' phenomenon is still apparent. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011

34. Stefanadis C, Toutouzas K, Synetos A, Tsioufis C, **Karanasos A**, Agrogiannis G, Stefanis L, Patsouris E, Tousoulis D. Chemical denervation of the renal artery by vincristine in swine. A new catheter based technique. *Int J Cardiol.* 2012

35. Tsiamis E, Toutouzas K, Synetos A, Karambelas J, **Karanasos A**, Demponeras C, Drakopoulou M, Stefanadi E, Tsioufis C, Tousoulis D, Stefanadis C. Prognostic clinical and angiographic characteristics for the development of a new significant lesion in remote segments after successful percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2010;143:29-34

36. Toutouzas K, Synetos A, Tousoulis D, Latsios G, Brili S, Mastrokostopoulos A, **Karanasos A**, Sideris S, Dilaveris P, Cheong A, Yu CM, Stefanadis C. Predictors for permanent pacemaker implantation after core valve implantation in patients without preexisting ECG conduction disturbances: The role of a new echocardiographic index. *Int J Cardiol.* 2014 Apr 1;172(3):601-3.

37. Toutouzas K, Drakopoulou M, Aggeli C, Nikolaou C, Felekos I, Grassos H, Synetos A, Stathogiannis K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Siores E, Stefanadis C. In vivo measurement of plaque neovascularisation and thermal heterogeneity in intermediate lesions of human carotid arteries. *Heart.* 2012;98:1716-1721

38. Toutouzas K, Drakopoulou M, Aggeli C, Nikolaou C, Felekos I, Grassos H, Synetos A, Stathogiannis K, **Karanasos A**, Tsiamis E, Siores E, Stefanadis C. In vivo measurement of plaque neovascularisation and thermal heterogeneity in intermediate lesions of human carotid arteries. The authors' reply. *Heart.* 2014 Feb;100(4):e1

39. Toutouzas K, Benetos G, Drakopoulou M, Bounas P, Tsekoura D, Stathogiannis K, Koutagiari I, Aggeli C, **Karanasos A**, Panagiotakos D, Siores E, Stefanadis C. Insights from a thermography-based method suggesting higher carotid inflammation in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2014;in press

Δημοσιεύσεις σε ελληνικά περιοδικά

Συμμετέχω σε 3 δημοσιεύσεις σε ελληνικά ιατρικά περιοδικά:

1. Τούτουζας Κ, **Καρανάσος Α**, Συνετός Α, Στεφανάδης Χ. Σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι των στεφανιαίων αρτηριών στα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα. *Καρδιολογική γνώμη 2008; 3(3)*.
2. Τούτουζας Κ, Συνετός Α, **Καρανάσος Α**, Στεφανάδης Χ. Επεμβατική έναντι συντηρητικής αντιμετώπισης χρόνιας στεφανιαίας νόσου: νεότερα δεδομένα. *Καρδιολογική γνώμη 2009; 4(1):57-61*.
3. Τούτουζας Κ, Συνετός Α, **Καρανάσος Α**, Στεφανάδης Χ. Επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. *Καρδιολογική γνώμη 2011; 6(1)*.

Κεφάλαια σε συγγράματα

Κεφάλαια σε διεθνή συγγράματα:

1. Intravascular Imaging: Current Applications and Research Developments

K. Toutouzas, A. Karanasos, C. Stefanadis: *‘Research utility of optical coherence tomography’*

Editors: V. Tsakanikas, L. Michalis, D. Fotiadis, K. Naka, C. Bourantas. IGI global 2011, DOI: 10.4018/978-1-61350-095-8

2. Urgent Interventional Therapies. (in press)

K. Toutouzas, A. Karanasos, C. Stefanadis: *‘Diagnosis of Vulnerable Plaque’*

Editors: Nicholas Kipshidze, J. Fareed, R.T. Rosen, P.W. Serruys. Wiley-Blackwell. ISBN 9780470672020

3. Information Processing in Computer-Assisted Interventions. Lecture Notes in Computer Science, Vol. 8498

G. Zahnd, A. Karanasos, G. van Soest, E. Regar, WJ. Niessen, F. Gijssen, T. van Walsum *‘Semi-automated Quantification of Fibrous Cap Thickness in Intracoronary Optical Coherence Tomography’*

Editors: Stoyanov, D., Collins, D.L., Sakuma, I., Abolmaesumi, P., Jannin, P. Springer International Publishing 2014

Κεφάλαια σε Ελληνικά συγγράματα:

1. Καρδιολογικά Θέματα 2008

A. Καρανάσος, Κ. Τούτουζας,: Εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας: Νεότερα δεδομένα.

2. Καρδιολογικά Θέματα 2009

A. Καρανάσος, Κ. Τούτουζας: ‘Εξελίξεις στην επεμβατική αντιμετώπιση της πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου’

3. Καρδιολογικά Θέματα 2010

Κ. Σταθογιάννης, **A. Καρανάσος**, Κ. Τούτουζας: ‘Η θέση της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας στην επεμβατική καρδιολογία’

4. Ενδοστεφανιαίες διαγνωστικές τεχνικές.

Εκδότες: Δευτεραίος, Τούτουζας, Στεφανάδης Broken Hill Publishers LTD 2013

Κεφάλαια:

Συνετός, **Καρανάσος**, Τούτουζας ‘Βασικές αρχές οπτικών ιδιοτήτων των ιστών’

Συνετός, **Καρανάσος**, Ραϊσιάκης ‘Τεκμηρίωση της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας για χαρακτηρισμό της πλάκας με βάση ιστολογικές και in vivo μελέτες’

Συνετός, **Καρανάσος**, Λάτσιος, ‘Συγκριτική αξιολόγηση με άλλες απεικονιστικές τεχνικές και συνδυασμός απεικονιστικών τεχνικών για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της πλάκας’

Καρανάσος, Συνετός, Τσιάμης, Γιαννόπουλος ‘Δεδομένα για τη μορφολογία και τη παθοφυσιολογία της πλάκας’

Συνετός, **Καρανάσος**, Δευτεραίος ‘Η OCT στην καθοδήγηση διαδερμικών επεμβάσεων’

Συνετός, **Καρανάσος**, Δρακοπούλου ‘Μελλοντικές προοπτικές’

Λάππος, **Καρανάσος**, Πυργάκης ‘Χρήση του ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος

Αναφορές

Οι εργασίες στις οποίες συμμετέχω έχουν 178 αναφορές σε διεθνή συγγράματα. Ο h-index μου είναι 8 και ο i10 index είναι 7.