



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

**Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Δ/ντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Φλεγμονή των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών:
Συσχέτιση των ευρημάτων
της ακτινομετρίας μικροκυμάτων και της
ποζιτρονικής/αξονικής τομογραφίας (PET/CT)**

Ιωσήφ Κουτάγιαρ

ΑΘΗΝΑ 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

**Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Δ/ντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Φλεγμονή των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών:
Συσχέτιση των ευρημάτων
της ακτινομετρίας μικροκυμάτων και της
ποζιτρονικής/αξονικής τομογραφίας (PET/CT)**

Ιωσήφ Κουτάγιαρ

Επιβλέπων: Αν. καθηγητής Τσιάμης Ελευθέριος

ΑΘΗΝΑ 2022

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής	04/06/2014
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής	22/09/2014
Ημερομηνία κατάθεσης θέματος διδακτορικής διατριβής	22/12/2014
Κατάθεση πρώτης εκθέσεως προόδου	07/12/2018
Κατάθεση δεύτερης εκθέσεως προόδου	17/01/2020
Κατάθεση τρίτης εκθέσεως προόδου	05/04/2021
Ημερομηνία κατάθεσης επταμελούς εξεταστικής επιτροπής	23/12/2021
Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής	02/02/2022

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Τσιάμης Ελευθέριος: Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας (επιβλέπων)

Τούτουζας Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Στεφανάδης Χριστόδουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Τσιάμης Ελευθέριος, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας (Επιβλέπων)

Τούτουζας Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Στεφανάδης Χριστόδουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Βλαχόπουλος Χαράλαμπος, Καθηγητής Καρδιολογίας


Δευτεραίος Σπυρίδων, Καθηγητής Καρδιολογίας

Οικονομίδης Ιγνάτιος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Καθηγητής Σιάσος Γεράσιμος

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-
ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΪΣ ΣΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ-
ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΕΣΕΙΝ ΤΟΥ ΔΩΣΩ, ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΙΠΤΟΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΥΔΕ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΟΥΝΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕ ΜΕΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΜΟΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΜΕΣΦΟΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΙΩ, ΕΣΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ
ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΒΗ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η
ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΒΕΣΘΑΙ ΜΕΣ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΓΡΑΦΗΤΑ ΕΙΝΙ ΕΓΓΡΑΦΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΡΟΚΑ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟ-
ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΒΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΠΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Όρκος διδάκτορος

"Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανική δημοσία τηνδε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρήν χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώσ και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ήν τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζόην αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπήη ή ιδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπήης κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώσαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχοισι φιλόφρονα και φιλόανθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων".

Ευχαριστίες

Θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω τους Καθηγητές Καρδιολογίας κ. **Χριστόδουλο Στεφανάδη**, κ. **Δημήτριο Τούσουλη** και κ. **Κωνσταντίνο Τσιούφη** υπό τη διεύθυνση των οποίων ξεκίνησα και ολοκλήρωσα την ειδίκευσή μου στην καρδιολογία και τη διδακτορική μου διατριβή για το πλούσιο σε ερεθίσματα ιατρικό περιβάλλον που συνάντησα στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο».

Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. **Κωνσταντίνο Τούτουζα** για την έμπνευση αυτού του πρωτοκόλλου, την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου σε αυτό το αρκετά απαιτητικό ερευνητικό αντικείμενο και για την καθοδήγησή του, χωρίς τον οποίο δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, όπως και στον Ερευνητή Α΄ κ. **Κωνσταντίνο Αναγνωστόπουλο** υπό την εποπτεία και την καθοδήγηση του οποίου μυήθηκα στο εξαιρετικά ενδιαφέρον γνωστικό αντικείμενο της εφαρμογής της ποζιτρονικής τομογραφίας στη μελέτη της αθηρωματικής νόσου.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τον Αν. Καθηγητή Καρδιολογίας κ. **Ελευθέριο Τσιάμη**, την Καθηγήτρια Καρδιολογίας κα **Κωνσταντίνα Αγγέλη** για την υποστήριξή τους κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην καρδιολογία και της εκπόνησης της παρούσας διατριβής, τον Καθηγητή Καρδιολογίας **Βλαχόπουλο Χαράλαμπο** για την αγαστή και ιδιαίτερα επωφελή για εμένα συνεργασία σε ακαδημαϊκό επίπεδο κατά και μετά την ειδικότητα, όπως και όλους τους αγγειοχειρουργούς **Κωνσταντίνο Φίλη**, **Νικόλαο Μπέσια**, **Χρήστο Κλωνάρη**, **Σοφοκλή Τραχανέλλη**, **Νικόλαο Πατέλη**, οι οποίοι συνέβαλαν σημαντικά στη συλλογή περιστατικών και στην ολοκλήρωση της έρευνας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Αν. Καθηγητή Παθολογοανατομίας **Αγρογιάννη Γεώργιο** για την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση των

παρασκευασμάτων των καρωτιδικών ενδαρτηρεκτομών, τον διδάκτορα **Εμμανουήλ Αθανασιάδη**, τους πυρηνικούς ιατρούς **Αλέξανδρο Γεωργακόπουλο** και **Νικολέττα Πιάνου** για την πολύτιμη υποστήριξή τους στη διαδικασία μετρήσεων της καρωτιδικής φλεγμονής, όπως απεικονίσθηκε μέσω της ποζιτρονικής τομογραφίας.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω από καρδιάς τον καρδιολόγο κ. **Γεώργιο Μπενέτο** για την ιδιαίτερα σημαντική συνεισφορά του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας διατριβής και τον Επιμελητή Καρδιολόγο της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. **Συνετό Ανδρέα** για τη συμβολή του στην τελική διαμόρφωση του παρόντος κειμένου.

Θα ήθελα τέλος να ευχαριστήσω τους γονείς μου **Πέτρο** και **Μαγδαληνή** για όλα και να τους αφιερώσω την παρούσα διατριβή.

Ιωσήφ Κουτάγιαρ

Φεβρουάριος 2022

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Εγκύκλιες Σπουδές

Λεόντειο Λύκειο Πατησίων (1997). Μέσος όρος αποφοίτησης: 19,8 / 20.

Ανώτατες Σπουδές:

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών και Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (1999-2005) κατόπιν εισαγωγής με πανελλήνιες εξετάσεις.

Αποφοίτηση με βαθμό ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ (μέσος όρος 8.02/10) (Αύγουστος 2005)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά (καλή γνώση) :

(MCCE) MICHIGAN CERTIFICATE OF COMPETENCY IN ENGLISH του Πανεπιστημίου MICHIGAN. Κρατικό πιστοποιητικό γλωσσομάθειας B2.

Γαλλικά (πολύ καλή γνώση):

CERTIFICAT PRATIQUE DE LANGUE FRANCAISE (SORBONNE I).

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Στρατιωτική θητεία:

Ιατρός άνευ Ειδικότητας στο 221 ΤΕ Μυτιλήνης (κέντρο εκπαίδευσης την περίοδο της θητείας μου) (Μάιος 2006-Ιανουάριος 2007)

Υπηρεσία Υπαίθρου:

Γενικό Νοσοκομείο Καρπενησίου (Ιούνιος 2007- Αύγουστος 2007)

Αγροτικό Ιατρείο Γρανίτσας Ευρυτανίας (**Άγονο**) (Σεπτέμβριος 2007-Σεπτ 2008)

Εκπαίδευση στην Ειδικότητα της Καρδιολογίας

- Παθολογική κλινική του νοσοκομείου Θείας Πρόνοιας «Η Παμμακάριστος» (Ιούνιος 2009-Ιούνιος 2011)

- Ειδικευόμενος καρδιολογίας στην Α Πανεπιστημιακή καρδιολογική κλινική του ΓΝΑ Ιπποκράτειο (Νοέμβριος 2012-Μάρτιος 2017)

Λήψη τίτλου ειδικότητας Καρδιολογίας

Μάιος 2017

Πανεπιστημιακός υπότροφος Α Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΑ Ιπποκράτειο , ιατρείο
δυσλιπιδαιμιών.

Μάρτιος 2018-Ιανουάριος 2019

Εξωτερικός συνεργάτης ιδιωτικού θεραπευτηρίου-Γενικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μάρτιος 2018- Δεκέμβριος 2019

Καρδιολόγος-Ε' Καρδιολογική Κλινική ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ

Φεβρουάριος 2019-Δεκέμβριος 2019

Επιμελητής-Α' Καρδιολογική Κλινική ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ

Δεκέμβριος 2019-σήμερα

Ιδιωτικό ιατρείο

Φεβρουάριος 2020-σήμερα

Εκπαίδευση στην Επείγουσα Ιατρική

Πιστοποιημένη παρακολούθηση σεμιναρίου ACLS (Ιούνιος 2016) με πρόταση για εξέλιξη σε
εκπαιδευτή λόγω εξαιρετικής επίδοσης.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Πανεπιστημιακή διδασκαλία (προπτυχιακή) - Διδασκαλία στους τεταρτοετείς φοιτητές Ιατρικής του ΕΚΠΑ στο υποχρεωτικό μάθημα των Η' και Θ' εξαμήνων «Παθολογία» από το 2009-2011 ως ειδικευόμενος της Παθολογικής κλινικής του νοσοκομείου « Η Παμμακάριστος»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ – ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Μέλος 4 επιστημονικών εταιρειών:

Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία

Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

Ελληνική Εταιρεία Λιπιδιολογίας

Ελληνικό Κολλέγιο Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης

Ομιλίες – Διαλέξεις σε Συνέδρια, Σεμινάρια: 9

10th “CARDIOLOGY UPDATE” "ATHENS CARDIOLOGY UPDATE 2014"
CARDIOLOGY SYMPOSIUM OF “EVAGELISMOS” GENERAL HOSPITAL OF
ATHENS, “Uncommon ultrasound findings due to extensive bicuspid aortic valve
endocarditis”, Αθήνα, 10-12 Απριλίου 2014.

36° Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο: ‘Εκτίμηση της σχέσης λειτουργικής-βιολογικής και ανατομικής απεικόνισης στην καρωτιδική νόσο σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού καρωτιδική νόσο’, Θεσσαλονίκη, 29-31 Οκτωβρίου 2015

38° Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο: ‘Καρωτιδική θερμική ετερογένεια και αορτική σκληρία’, Αθήνα 19-21 Οκτωβρίου 2017

38° Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο: ‘ Η θεραπεία με στατίνη μειώνει τα επίπεδα θερμοκρασίας του καρωτιδικού τοιχώματος σε ασθενείς με οικογενή δυσλιπιδαιμία.’ Αθήνα 19-21 Οκτωβρίου 2017

3^η Ημερίδα Επεμβατικής Καρδιολογίας 2017 ΓΝΑ Ιπποκράτειο: Φλεγμονή και κοιλιακό λίπος’. Αθήνα 4 Νοεμβρίου 2017

7° Πανελλήνιο Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης: ‘ Λιπώδης Ιστός και Αρτηριακή Φλεγμονή σε Ασθενείς με Οικογενείς Δυσλιπιδαιμίες’. Αθήνα 1-2 Δεκεμβρίου 2017

7ο Πανελλήνιο Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης: ‘ Προσδιορισμός της διαγνωστικής αξίας της ακτινομετρίας μικροκυμάτων για την ανίχνευση του ευάλωτου αθηρώματος χρησιμοποιώντας PET και ανοσοιστοχημική επικύρωση’. Αθήνα 1-2 Δεκεμβρίου 2017

8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ινστιτούτου μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα. ‘ Η θεραπεία με στατίνη μειώνει τη θερμική ετερογένεια των καρωτιδών σε ασθενείς με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες.’ Ιωάννινα 23-25 Μαρτίου 2018

8ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης: ‘PCSK9 και φλεγμονή’, Αθήνα 29 Νοεμβρίου-1 Δεκεμβρίου 2018

Συγγραφή κεφαλαίων σε βιβλία : 4

14ο Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική (Πνευμονικό Οίδημα). Π. Κωνσταντινίδης, Σ. Παπαχρήστος, **I. Κουτάγιαρ**, Δ. Κουτραφούρη. ‘Η αντιμετώπιση του Πνευμονικού Οιδήματος από το μη ειδικό στο Νοσοκομειακό περιβάλλον’, εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 2011

Biomarkers in Cardiovascular diseases. Constantina Aggeli MD, Ioannis Felekos MD, Emanuel Poulidakis MD, **Iosif Koutagiar** MD, Erifili Venieri MD, Christodoulos Stefanadis MD, FACC, FESC ‘Coronary artery bypass grafting and Biomarkers’, CRC press, 2013.

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ 2011. Αθήνα, Α Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. Ε. Πουλιδάκης, **I. Κουτάγιαρ**, Γ. Ρουσσάκης. ‘Εξελίξεις στην υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης.’

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ 2019. Αθήνα, Α Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. **I.Κουτάγιαρ**, Ι. Σκούμας. ‘ Αναστολείς της PCSK 9. Αποτελεί τη δεύτερη επανάσταση μετά τις στατίνες στο χώρο των λιπιδίων;’

Ανακοινώσεις σε συνέδρια: 75

American Heart Association Annual Scientific Sessions

Δημοσιεύονται στο περιοδικό Circulation (IF= 19.309)

1)Dimitrios Terentes-Printzios, Charalambos Vlachopoulos, Georgios Georgiopoulos, Ioannis Skoumas, **Iosif Koutagiar**, Nikolaos Ioakeimidis, Christodoulos Stefanadis, Dimitrios Tousoulis. PCSK9 Levels and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis Circulation. 2016;134:A20898

2)**I. Koutagiar**, K. Toutouzas, J. Skoumas, G. Benetos, C. Aggeli, A. Rigatou, S. Galanakis, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis. ‘Statin Therapy Reduced Carotid Wall Temperature in Patients With Familial Hyperlipidemia Syndromes’ Circulation. 2016;134:A15546

3) **I. Koutagiar**, K. Toutouzas, J. Skoumas, G. Benetos, S. Galanakis, R. Kotronias, A. Georgakopoulos, N. Piannou, P. Kafouris, C. Anagnostopoulos, D. Tousoulis. ‘Individuals With Familial Combined Hyperlipidemia (FCH) Exhibit Higher Arterial Wall Inflammation Compared to Familial Hypercholesterolemia (hFH). Insights From a Pilot FDG.PET Study’. Circulation. 2016;134:A15556

4) G. Benetos, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, A. Georgakopoulos, G. Agrogiannis, N. Bessias, K. Filis, C. Klonaris, G. Spyrou, E. Patsouris, C. Anagnostopoulos, D. Tousoulis. ‘Carotid Atherosclerotic Plaques With Increased Temperature Exhibit High Fdg-Pet Uptake: Validation With Histopathological Findings’. Circulation. 2016;134:A15827

5) G. Benetos, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, A. Georgakopoulos, G. Agrogiannis, E. Athanasiadis, G. Spyrou, E. Siores, P. Kafouris, E. Patsouris, D. Tousoulis, C. Anagnostopoulos. ‘Carotid Plaque Temperatures Assessed Noninvasively by Microwave Radiometry Are Associated With Fdg-pet Uptake Values and Macrophage Infiltration by Immunohistochemistry’. Circulation. 2016;134:A15851

6) Georgios Benetos, Konstantinos Toutouzas, Maria Drakopoulou, Fotini Mitropoulou, Nikolaos Barampoutis, **Iosif Koutagiar**, Periklis Davlouros, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores, Dimitrios Tousoulis. Patients With Coronary Artery Disease and Bilateral Carotid Inflammation Show Higher One Year Rate of Cardiovascular Events. Circulation. 2015;132:A14184

7) **Iosif Koutagiar**, Konstantinos Toutouzas, Georgios Benetos, Alexandros Georgakopoulos, Emmanouil Athanasiadis, Sofoklis Trachanellis, Nikolaos Patelis, Konstantinos Filis, Nikos Bessias, George Spyrou, Dimitrios Tousoulis and Constantinos Anagnostopoulos. Evaluation

of Inflammation in Carotid Disease by New Imaging Modalities: Implications From 18-FDG PET/CT and Microwave Radiometry. *Circulation*. 2015;132:A14702

8) Georgios Benetos, Konstantinos Toutouzas, Maria Drakopoulou, Andreas Synetos, Christina Deligianni, **Iosif Koutagiar**, Kostas Spengos, Dimitrios Tousoulis, Elias Siores and Christodoulos Stefanadis. Predictive Role of Microwave Radiometry in Identifying Culprit Carotid Arteries Provoking Ischemic Stroke. *Circulation*. 2014;130:A15099

9)Constantina Aggeli, Ioannis Felekos, Elias Gialafos, Emmanouil Poulidakis, Elissabet Sfindouraki, **Iosif Koutagiar**, Erifilli Venieri, Aggeliki Rapti and Christodoulos Stefanadis. Early Detection of Cardiac Sarcoidosis: A Multimodality Imaging Approach. *Circulation*. 2012;126:A14851

10) Andreas Synetos, Konstantinos Toutouzas, **Iosif Cutajar**, Maria Drakopoulou, Konstantinos Stathogiannis, Giorgos Agrogiannis, Apostolos Papalois, Efstratios Patsouris, Dennis Cokkinos and Dimitris Tousoulis. Local Delivery of Zoledronate Attenuates the Aortic Valve Calcification in an Experimental Model of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016;134:A16151

11) Georgios Benetos, Konstantinos Toutouzas, Georgios Oikonomou, Fotini Mitropoulou, **Iosif Koutagiar**, Nikolaos Barampoutis, Periklis Davlourous, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores and Dimitris Tousoulis. Increased Two-year Cardiovascular Event Rate in Patients With Bilateral Carotid Inflammation. Insights From a Multicenter Study. *Circulation* 2017;136:A18289

12) Georgios Benetos, Konstantinos Toutouzas, Georgios Oikonomou, Rafail Kotronias, **Iosif Koutagiar**, Spyros Galanakos, Fotini Mitropoulou, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores and Dimitris Tousoulis. Femoral Artery Temperatures Are Associated With the Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;136:A17835

13) Georgios Benetos, Konstantinos Toutouzas, **Iosif Koutagiar**, John Skoumas, Nikoleta Pianou, Alexis Antonopoulos, Alexandros Georgakopoulos, Pavlos Kafouris, George Spyrou, Georgios Oikonomou, Constantinos Anagnostopoulos and Dimitris Tousoulis. Familial Combined Hyperlipidaemia is Characterized by Increased Vascular Inflammation and Haematopoietic Tissue Metabolic Activation. *Circulation*. 2017;136:A18395

Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology

Οι περιλήψεις δημοσιεύονται στο περιοδικό Journal of the American College of Cardiology (IF= 19.896)

1)M. Drakopoulou, G. Benetos, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, C. Aggeli, C. Masoura, A. Papanikolaou, E. Siores, D. Tousoulis, C. Stefanadis. ‘Structural and Functional Carotid Arterial Markers Show Similar Predictive Accuracy for the Presence and of Extent Coronary Artery Disease.’ *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (12_S)

- 2)G. Benetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, C. Nikolaou, P. Bounas, **I. Koutagiar**, E.Komatanou, F.Mitropoulou, E. Siores, D. Tousoulis. 'Increased one year cardiovascular event rate in patients with coronary artery disease and bilateral carotid artery inflammation.' J Am Coll Cardiol. 2015; 65(10_S)
- 3)G. Benetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, F. Mitropoulou, **I. Koutagiar**, C. Nikolaou, N. Barampoutis, P. Davlouros, E. Siores, D. Tousoulis. 'Carotid inflammation independently predicts increased one-year cardiovascular event rate.' J Am Coll Cardiol. 2016;67(13_S):1956-1956
- 4) G. Benetos, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, G. Agrogiannis, A. Georgakopoulos, N. Pianou, P. Kafouris, S. Trachanellis, N. Patelis, N. Bessias, K. Filis, C. Klonaris, E. Patsouris, E. Siores, G.Spyrou, C. Aggeli, E. Tsiamis, D. Cokkinos, D. Tousoulis. 'Non-invasive assessment of atherosclerotic carotid plaques by 18f-fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography (18f-fdg pet/ct) imaging and microwave radiometry (mwr): validation with histopathological findings.' J Am Coll Cardiol. 2016; 67(13_S):1813-1813
- 5)Maria I. Drakopoulou, Konstantinos Toutouzas, Georgios Benetos, Charalampia Nikolaou, George Trantalis, **Koutagiar Iosif**, Charalampos Grassos, Elias Siores, Dimitris Tousoulis, Christodoulos Stefanadis. Carotid Plaque Inflammation as an Independent Predictor for the Presence and Extent of Severe Coronary Artery Disease in Patients Evaluated for Chest Pain J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (12_S): 1577
- 6) **Iosif Koutagiar**, Konstantinos Toutouzas, Georgios Benetos, Nikoletta Piannou, Alexios Antonopoulos, Alexandros Georgakopoulos, Ioannis Skoumas, Spyridon Galanakis, Angeliki Rigatou, Pavlos Kafouris, Andreas Synetos, George Spyrou, Charalambos Antoniadis, Eleftherios Tsiamis, Constantinos Anagnostopoulos, Dimitris Tousoulis. Association of abdominal aortic wall inflammation, hepatic fluorodeoxyglycose uptake and visceral adipose tissue biological activity in patients with dyslipidemias. J Am Coll Cardiol. 2017; 69 (11_S): 1436.
- 7) Georgios Benetos, Konstantinos Toutouzas, **Iosif Koutagiar**, Ioannis Skoumas, Spyros Galanakis, Angeliki Rigatou, Constantina Aggeli, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores, Dimitris Tousoulis. Beneficial effect of statin therapy on carotid wall temperatures in patients with familial hyperlipidemia syndromes: Results from a randomized trial. Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 11, Supplement, 21 March 2017, Page 1705
- 8) **Koutagiar Iosif**, Konstantinos Toutouzas, Georgios Benetos, Ioannis Skoumas, Pavlos Kafouris, Alexandros Georgakopoulos, Spyridon Galanakis, Nikoletta Pianou, Mahmoud Abdelrasoul, Angeliki Rigatou, George Spyrou, Constadina Aggeli, Eleftherios Tsiamis, Dimitris Tousoulis, Constantinos Anagnostopoulos. Increased subclinical systemic and vascular inflammation in familial combined hyperlipidemia compared to heterozygous hypercholesterolemia: Insights from a positron emission tomography study. Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 11, Supplement, 21 March 2017, Page 1519
- 9) Georgios Benetos, Konstantinos Toutouzas, **Iosif Koutagiar**, Alexandros Georgakopoulos, Nikoletta Pianou, Sofoklis Trachanellis, Nikolaos Patelis, George Agrogiannis, Nikolaos Bessias, Konstantinos Filis, Chris Clonaris, George Spyrou, Efstratios Patsouris. In vivo correlation of carotid temperatures and PET/FDG uptake in patients undergoing carotid

endarterectomy: validation with histology. Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 11, Supplement, 21 March 2017, Page 1525

10) Andreas Synetos, Konstantinos Toutouzas, Maria Drakopoulou, Konstantinos Stathogiannis, Georgios Benetos, **Iosif Koutagiar**, George Agrogiannis, Eftratis Patsouris, Constantinos Anagnostopoulos, Dennis Cokkinos, Dimitris Tousoulis. Zoledronic acid inhibits aortic valve calcification: a PET/CT study. Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 11, Supplement, 21 March 2017, Page 1980

11) **Koutagiar Iosif**, Konstantinos Toutouzas, Georgios Benetos, Nikoletta Pianou, Ioannis Skoumas, Alexandros Georgakopoulos, Spyridon Galanakos, Pavlos Kafouris, Angeliki Rigatou, Andreas Synetos, George Spyrou, Eleftherios Tsiamis, Michael Peters, Constantinos Anagnostopoulos, Dimitris Tousoulis. Familial combined hyperlipidemia is characterized by higher arterial and hepatic fluorodeoxyglycose uptake compared to heterozygous familial hypercholesterolemia. Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 11, Supplement, 21 March 2017, Page 2066.

12) Styliani V. Brili, Evangelos Oikonomou, Nikoletta Pianou, Alexios Antonopoulos, Emmanouil Athanasiadis, Alexandros Georgakopoulos, Gerasimos Siasos, George Spyroy, Pavlos Kafouris, **Iosif Cutajar**, Constantinos Anagnostopoulos, Dimitris Tousoulis. The association of regional inflammation of the aorta assessed by 18F-fluorodeoxyglycose positron emission tomography with systemic inflammatory and echocardiographic indices in Marfan syndrome. Journal of the American College of Cardiology, Volume 67, Issue 13, Supplement, 5 April 2016, Page 2285

13) Styliani V. Brili, Constantinos Anagnostopoulos, Evangelos Oikonomou, Nikoletta Pianou, Emmanouil Athanasiadis, Alexandros Georgakopoulos, Pavlos Kafouris, George Spyrou, **Iosif Cutajar**, Petros Nihoyannopoulos, Dennis Cokkinos, Dimitris Tousoulis. The role of 18F-fluorodeoxyglycose positron emission tomography in the investigation of regional aortic inflammation in patients with successfully repaired coarctation of the aorta. Journal of the American College of Cardiology, Volume 67, Issue 13, Supplement, 5 April 2016, Page 907

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Congress

Οι περιλήψεις δημοσιεύονται στο περιοδικό American College of Cardiology (IF=4,332)

I.G. Benetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, G. Trantalis, A. Michelongona, A. Katsaros, **I. Koutagiar**, E. Tsiamis, E. Siores, C. Stefanadis. 'Predictive value of Carotid Inflammation for the Presence of Multivessel Coronary Artery Disease.' J Am Coll Cardiol. 2014; Volume 64, Issue 11, Supplement, 16 September 2014, Pages B85-B86

Congress of the European Society of Cardiology (ESC)

Οι περιλήψεις δημοσιεύονται στο περιοδικό European Heart Journal Supplements (IF=1.803)

1) M. Drakopoulou, G. Benetos, K. Toutouzas, A. Michelongona, C. Nikolaou, P. Bounas, **I. Koutagiar**, F. Mitropoulou, E. Tsiamis, C. Stefanadis. 'Diabetes mellitus is independently associated with carotid plaque inflammation in patients with coronary artery disease insights from a new noninvasive method.' European Heart Journal. (2014)

- 2) G. Benetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, **I. Koutagiar**, C. Aggeli, C. Masoura, A. Papanikolaou, E. Siores, D. Tousoulis, C. Stefanadis. 'Structural and functional carotid arterial markers show similar predictive accuracy for the presence and extent coronary artery disease.' *European Heart Journal*. (2014)
- 3) **I. Koutagiar**, K. Toutouzas, G. Benetos, E. Athanasiadis, K. Filis, A. Georgakopoulos, G. Spyrou, D.V. Cokkinos, D. Tousoulis. 'Carotid artery stenosis does not predict local inflammatory activation: Implications from new imaging modalities.' *European Heart Journal*. (2015) 36 (suppl 1)
- 4) M. Drakopoulou, K. Toutouzas, G. Benetos, **I. Koutagiar**, K. Stathogiannis, A. Synetos, G. Latsios, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis. 'In patients with coronary artery disease women show higher carotid plaque temperatures.' *European Heart Journal*. (2015) 36 (suppl 1)
- 5) G. Benetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, C. Deligianni, **I. Koutagiar**, A. Synetos, K. Spengos, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis. 'The role of functional characteristics in symptomatic carotid artery prediction in ischemic stroke.' *European Heart Journal*. (2015) 36 (suppl 1)
- 6) G. Benetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, C. Deligianni, **I. Koutagiar**, A. Synetos, K. Spengos, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis. 'Carotid arteries ipsilateral to cerebral ischemia exhibit higher temperatures in patients with ischemic stroke.' *European Heart Journal*. (2015) 36 (suppl 1)
- 7) G. Benetos, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, A. Georgakopoulos, N. Pianou, M. Metaxas, G. Agrogiannis, E. Athanasiadis, G. Spyrou, K. Filis, E. Siores, E. Patsouris, D. Cokkinos, D. Tousoulis, C.D. Anagnostopoulos. 'Increased arterial inflammation assessed by positron emission tomography is associated with higher thermal heterogeneity and macrophage infiltration in carotid plaques.' *European Heart Journal*. (2016) 37 (suppl 1)
- 8) **I. Koutagiar**, C. Vlachopoulos, K. Toutouzas, D. Terentes-Printzios, M. Abdelrasoul, J. Skoumas, G. Benetos, S. Galanakis, A. Rigatou, D. Tousoulis. 'Carotid thermal heterogeneity and aortic stiffness: the heat is on.' *European Heart Journal*. (2016) 37 (suppl 1)
- 9) **I. Koutagiar**, K. Toutouzas, J. Skoumas, G. Benetos, P. Kafouris, S. Galanakis, M. Metaxas, A. Rigatou, G. Spyrou, D. Tousoulis, C.D. Anagnostopoulos. 'Increased arterial inflammation assessed by positron emission tomography is associated with higher thermal heterogeneity and macrophage infiltration in carotid plaques.' *European Heart Journal*. (2016) 37 (suppl 1)
- 10) S. Galanakis, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, J. Skoumas, G. Benetos, A. Rigatou, C. Aggeli, E. Siores, D. Tousoulis. 'Increased carotid wall temperature and thickness in individuals with familial hyperlipidemia syndromes.' *European Heart Journal*. (2016) 37 (suppl 1)
- 11) **I. Koutagiar**, K. Toutouzas, G. Benetos, N. Pianou, A. Georgakopoulos, E. Athanasiadis, S. Galanakis, M. Metaxas, G. Spyrou, P. Kafouris, D. Cokkinos, D. Tousoulis, C.D. Anagnostopoulos. 'Morphological and functional characteristics of the carotid plaques are not correlated: insights from positron emission tomography and microwave radiometry.' *European Heart Journal*. (2016) 37 (suppl 1)
- 12) **I. Koutagiar**, K. Toutouzas, J. Skoumas, G. Benetos, S. Galanakis, A. Rigatou, C. Aggeli, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis. 'Impact of statin therapy on carotid functional and

structural characteristics in patients with familial hyperlipidemia syndromes. 'European Heart Journal. (2016) 37 (suppl 1)

13) **I. Koutagiar**, C. Vlachopoulos, K. Toutouzas, D. Terentes-Printzios, M. Abdelrasoul, J. Skoumas, G. Benetos, S. Galanagos, A. Rigatou, D. Tousoulis. Carotid thermal heterogeneity and aortic stiffness: the heat is on. 'European Heart Journal. (2016) 37 (suppl 1)

14) N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, P. Pietri, D. Terentes-Printzios, N. Maggas, **I. Koutagiar**, M. Abdelrasoul, I. Skoumas, C. Stefanadis, D. Tousoulis. Inverse association between arterial stiffness, wave reflections and central obesity in males with metabolic syndrome: a cross-sectional cohort study. 'European Heart Journal. (2016) 37 (suppl 1)

15) N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, A. Angelis, P. Pietri, D. Terentes-Printzios, **I. Koutagiar**, A. Gravos, I. Gourgouli, K. Rokkas, D. Tousoulis. Antihypertensive treatment and erectile dysfunction: a penile Doppler ultrasound study. 'European Heart Journal. (2016) 37 (suppl 1)

16) N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, D. Terentes-Printzios, A. Angelis, P. Pietri, N. Skliros, **I. Koutagiar**, I. Gourgouli, G. Lazaros, D. Tousoulis. Central pressures and prediction of cardiovascular events in erectile dysfunction patients. 'European Heart Journal. (2016) 37 (suppl 1)

17) G. Benetos, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, J. Skoumas, N. Pianou, A. Antonopoulos, A. Georgakopoulos, G. Oikonomou, P. Kafouris, G. Spyrou, C. Aggeli, D. Kokkinos, A.M. Peters, D. Tousoulis, C.D. Anagnostopoulos. Significant correlation of vascular and haematopoietic tissue FDG uptake in genetic dyslipidaemia sub-types. European Heart Journal (2017) 38 (Supplement), 30

18) N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, D. Terentes-Printzios, C. Georgakopoulos, A. Angelis, K. Aznaouridis, N. Maggas, **J. Koutagiar**, J. Skoumas, D. Tousoulis. Carotid atherosclerosis, aortic stiffness and penile vascular damage in patients with erectile dysfunction: Relation to low density lipoprotein levels and statin therapy. European Heart Journal (2017) 38 (Supplement), 279

19) G. Benetos, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, M. Drakopoulou, G. Oikonomou, J. Barampoutis, F. Mitropoulou, P. Davlouros, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis. Incremental prognostic value of carotid temperatures in risk stratification of patients with coronary artery disease. European Heart Journal (2017) 38 (Supplement), 1083-1084

20) E. Poulidakis, C. Aggeli, S. Sideris, I. Felekos, E. Sfindouraki, **I. Koutagiar**, K. Polytarhou, E. Giannoulis, M. Koukos, K. Triantafyllou, P. Dilaveris, K. Gatzoulis, K. Kappos, C. Stefanadis, D. Tousoulis. Patient selection for cardiac resynchronization therapy using dobutamine stress echocardiography and dyssynchrony assessment. European Heart Journal (2017) 38 (Supplement), 1299

21) D. Terentes-Printzios, C. Vlachopoulos, G. Georgiopoulos, I. Skoumas, **I. Koutagiar**, N. Ioakeimidis, C. Stefanadis, D. Tousoulis. Measurement assay and inflammation influence the predictive role of levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for cardiovascular events: a meta-analysis and a meta-regression analysis. European Heart Journal (2017) 38 (Supplement), 1327-1328

22) A.S. Antonopoulos, S. Brili, E. Oikonomou, **I. Cutajar**, N. Pianou, G. Spyrou, E. Athanasiadis, A. Georgakopoulos, P. Kafouris, G. Siasos, C. Anagnostopoulos, D. Tousoulis. Utility of 18F-FDG PET/CT imaging in detecting aortic wall inflammation of adult patients after successful coarctation repair. European Heart Journal (2017) 38 (Supplement), 150

- 23) A. Synetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, **I. Koutajiar**, K. Stathogiannis, G. Peskesis, A. Papanikolaou, R. Kotronias, G. Agrogiannis, A. Papalois, C. Anagnostopoulos, D. Cokkinos, E. Patsouris, D. Tousoulis. Attenuation of aortic valve calcification by local delivery of zoledronic acid. A PET/CT study. *European Heart Journal* (2017) 38 (Supplement), 330-331
- 24) A. Synetos, A. Papanikolaou, G. Georgiopoulos, G. Peskesis, M. Drakopoulou, S. Galanakis, A. Karanasos, K. Stathogiannis, **I. Koutajiar**, K. Toutouzas, D. Tousoulis. CRP predicts cap thickness in the culprit lesions of patients with metabolic syndrome and acute myocardial infarction. An Optical Coherence Study. *European Heart Journal* (2017) 38 (Supplement), 792
- 25) A. Synetos, K. Toutouzas, **I. Koutajiar**, M. Drakopoulou, G. Benetos, K. Stathogiannis, G. Agrogiannis, A. Papalois, C. Anagnostopoulos, D. Cokkinos, E. Patsouris, D. Tousoulis. Inhibition of aortic valve calcification by local delivery of zoledronic acid. An experimental PET/CT study. *European Heart Journal* (2017) 38 (Supplement), 933
- 26) A. Synetos, K. Toutouzas, M. Drakopoulou, **I. Koutajiar**, G. Peskesis, O. Kaitozis, G. Agrogiannis, A. Papalois, K. Stathogiannis, G. Benetos, C. Anagnostopoulos, D. Cokkinos, E. Patsouris, D. Tousoulis. Local delivery of zoledronate attenuates aortic valve calcification. An experimental study. *European Heart Journal* (2017) 38 (Supplement), 1358
- 27) K.P. Gkini , D. Terentes-Printzios , C. Vlachopoulos , **I. Koutajiar** , A. Rigatou , C. Georgakopoulos , S. Pantou , P. Mitropoulou , D. Tousoulis. Aortic arch calcifications and inflammation predict in-hospital complications in acute coronary syndrome. *European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 344
- 28) N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, A. Angelis, C. Georgakopoulos, **I. Koutajiar**, N. Skliros , G. Lazaros , I. Skoumas , D. Tousoulis. Arterial function and structure parameters are significantly impaired in pre-diabetic men with arterial hypertension and erectile dysfunction. *European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 231
- 29) N Ioakeimidis, C Vlachopoulos, D Terentes-Printzios, A Angelis, C Georgakopoulos, **I Koutajiar**, K Rokkas, G Lazaros, K Rokkas, D Tousoulis. High normal blood pressure and vascular parameters in patients with erectile dysfunction. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019
- 30) **I Koutajiar**, K Toutouzas, A S Antonopoulos, I Skoumas, G Benetos, A Georgakopoulos, E K Oikonomou, P Kafouris, N Pianou, A Miliou, C Pitsavos, D Tousoulis, C Antoniades, C D Anagnostopoulos. Significant correlation of visceral adiposity and adipocytokines with arterial inflammation in genetic dyslipidaemias. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.0273
- 31) **I Koutajiar**, K Toutouzas, A S Antonopoulos, I Skoumas, E K Oikonomou, G Benetos, P Kafouris, A Georgakopoulos, A Miliou, S Galanakis, T Pitsargiotis, M Metaxas, C Pitsavos, C Antoniades, D Tousoulis. Decreased adiponectin levels and FDG uptake in visceral adipose tissue in familial combined hyperlipidemia compared to heterozygous familial hypercholesterolemia and normolipidemics. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019 ,ehz747.0334
- 32) **I Koutajiar**, C Vlachopoulos, D Terentes-Printzios, I Kosteria, S Sakka, A Gkourogiani, I Skoumas, A Miliou, I Papassotiriou, V Gardikioti, E Solomou, A Rigatou, G Chrousos, C Kanaka-Gantenbein, D Tousoulis. PCSK9 and Lp(a) levels of children born after assisted

reproduction technologies: results from a pilot study. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019 , ehz745.0864

33) E Liberopoulos, C Rizos, I Skoumas, K Tziomalos, L Rallidis, V Kotsis, V Athyros, E Skalides, G Kolovou, A Garoufi, **I Koutagiar**, M Papagianni, E Kiouri, C Antza, M Elisaf HELLAS-FH Registry Investigators. The association of Lp(a) levels and cardiovascular disease in adult patients with familial hypercholesterolemia: analysis from the HELLAS-FH registry. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.0290

34) N Ioakeimidis, C Vlachopoulos, C Georgakopoulos, D Terentes-Printzios, **I Koutagiar**, I Dima, K Rokkas, I Skoumas, D Tousoulis. Intense daily cigarette smoking accelerates vascular damage of smokers with a moderate cumulative tobacco smoke exposure. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019 , ehz746.0743

35) N Ioakeimidis, C Vlachopoulos, D Terentes-Printzios, **I Koutagiar**, S Pantou, M Abdelrasoul, E Sigala, A Angelis, I Skoumas, K Rokkas, D Tousoulis. Aortic stiffness and carotid intima thickness in hypercholesterolemic males with erectile dysfunction: relation to smoking status and statin therapy. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.0861

36) E Liberopoulos, C Rizos, A Garoufi, G Kolovou, V Athyros, I Skoumas, V Kotsis, L Rallidis, K Tziomalos, E Skalides, A Attilakos, N Katsiki, **I Koutagiar**, C Antza, M Elisaf HELLAS-FH Registry Investigators. Children with familial hypercholesterolemia: lipid profile, treatment and evaluation of different formulas for calculating low-density lipoprotein cholesterol: an analysis from the HELLAS-FH registry. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.0293

37) G Benetos, K Toutouzas, G Oikonomou, **I Koutagiar**, M Karpalioti, N Barampoutis, P Davlouros, E Siores, P Sfikakis, D Tousoulis. Increased two-year cerebrovascular event rate in patients with bilateral high carotid temperatures. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz745.0570

38) E. Solomou, **I. Koutagiar**, C. Vlachopoulos, A. Georgakopoulos, A. Sioni, S. Giannouli, S. Hontropoulos, I. Stergiou, P. Kafouris, I. Karakitsios, A. Gaitanis, D. Terentes-Printzios, N. Pianou, A. Pouli, D. Tousoulis. Severity of lymphoma is associated with aortic FDG uptake assessed by FDG PET/CT imaging. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz745.0239

39)G Benetos , S Galanakis , **I Koutagiar** , I Skoumas , G Oikonomou , A Karanasos , M Drakopoulou , K Stathogiannis , S Plytaria , M Xanthopoulou , G Latsios , A Synetos , D Tousoulis , K Toutouzas. Carotid artery temperature reduction with statin therapy in patients with familial hyperlipidemia syndromes. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.3000

40) L Rallidis , C Vlachopoulos , E Liberopoulos , I Skoumas , E Kiouri , **I Koutagiar** , G Anastasiou , N Kosmas , D Tousoulis , E Iliodromitis. The new LDL-C target <55 mg/dL is achieved by less than 40% of very high risk patients with familial hypercholesterolaemia despite receiving PCSK9 inhibitors: real world data. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.2999

41)E Solomou , **I Koutagiar** , N Ioakimidis , D Terentes-Printzios , A Georgakopoulos , A Pouli , A Sioni , I Karakitsios , P Kafouris , A Gaitanis , N Pianou , C Aggeli , D Tousoulis , C Vlachopoulos , C Anagnostopoulos. The effects of chemotherapy on arterial inflammation

assessed by 18 FDG PET-CT in patients with Lymphoma. European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.0297

42) **I Koutagiar** , A Georgakopoulos , A Pouli , A Sioni , S Giannouli , E Solomou , D Terentes-Printzios , I Karakitsios , P Kafouris , A Gaitanis , A Petrocheilou , N Pianou , D Tousoulis , C Vlachopoulos , C Anagnostopoulos. Severity and type of lymphoma are associated with aortic 18-fluorodeoxyglucose(FDG) positron emission tomographic uptake assessed by FDG PET/CT imaging. European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.3288

43) E Solomou , N Ioakimidis , D Terentes-Printzios , **I Koutagiar** , A Pouli , A Sioni , S Giannouli , P Kafouris , M Metaxas , G Kalikakis , K Aggeli , D Tousoulis , K Tsioufis , CD Anagnostopoulos , C Vlachopoulos. Arterial stiffness improves with effective chemotherapy in patients with lymphoma. European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_4, November 2021

44) E Solomou , N Ioakimidis , D Terentes-Printzios , **I Koutagiar** , P Kafouris , A Pouli , A Sioni , S Giannouli , V Gardikioti , M Metaxas , G Kalikakis , D Tousoulis , K Tsioufis , C Anagnostopoulos , C Vlachopoulos. Association of arterial inflammation as assessed by 18FDG-PET/CT and chemotherapy, in patients with lymphoma. European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_4, November 2021

European Stroke Conference

Οι περιλήψεις δημοσιεύονται στο περιοδικό Cerebrovascular Disease (IF=2,97)

G. Benetos, K. Toutouzas, K. Spengos, C. Deligianni, **I. Koutagiar**, F. Mitropoulou, A. Synetos, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis. ‘Inflammation is higher in ipsilateral carotid arteries in patients with acute ischemic stroke and bilateral carotid atherosclerosis’

European Association of Nuclear Medicine Congress 2016

Οι περιλήψεις δημοσιεύονται στο περιοδικό European Journal Of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (IF= 7.277)

1.A. Georgakopoulos, **I. Koutagiar**, N. Pianou, G. Benetos, E. Athanasiadis, G. Agrogiannis, K. Filis, N. Bessias, C. Klonaris, G. Spyrou, E. Tsiamis, E. Siores, D. Tousoulis, K. Toutouzas, C. D. Anagnostopoulos. ‘Non-invasive assessment of atherosclerotic carotid plaques by 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging and microwave radiometry (MWR): validation with histopathological and immunohistochemical findings.’ Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43 (Suppl 1)

2.N. Pianou, K. Toutouzas, **I. Koutagiar**, A. Georgakopoulos, J. Skoumas, G. Benetos, P. Kafouris, S. Galanakis, M. Metaxas, A. Rigatou, G. Spyrou, A. Peters, D. Tousoulis, C.D. Anagnostopoulos. ‘Higher arterial wall inflammation in familial combined hyperlipidemia (FCH) compared to heterozygous familial hypercholesterolemia (hFH): insights from a pilot 18F-FDG PET/CT study.’ Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43 (Suppl 1)

International Conference on Nuclear Cardiology and Cardiac CT

C Anagnostopoulos, K Toutouzas, N Pianou, **I Koutagiar**, A Georgakopoulos, G Benetos, M Metaxas, P Kafouris, G Spyrou, AM Peters, J Skoumas, D Tousoulis. Vascular inflammation and metabolic activity in hematopoietic organs and liver in familial combined hyperlipidemia and heterozygous familial hypercholesterolemia.

Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology

1) D. Tsiachris, **I. Koutagiar**, A. Rigatou, P. Arsenos, V. Pylarinou, G. Karystinos, T. Gialernios, I. Skiadas, K. Gatzoulis. Electrophysiologic study findings and management in patients presenting with “ghost” tachycardias.

2) **I. Koutagiar**, D. Tsiachris, P. Arsenos, A. Rigatou, P. Dilaveris, A. Papadopoulos, A. Kritikos, S. Sideris, K. Gatzoulis. Electrophysiologic study in “ghost” tachycardias.

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια : 21

1) Γ. Μπενέτος, Κ. Τούτουζας, Μ. Δρακοπούλου, Φ. Μητροπούλου, Α. Συνετός, Π. Μπούνας, **I. Κουτάγιαρ**, Α. Παπανικολάου, Η. Σιώρης, Χ. Στεφανάδης. ‘Ο σακχαρώδης διαβήτης ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας υψηλής θερμικής ετερογένειας των καρωτίδων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.’ Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2014, 55, συμπλήρωμα Α

2) **I. Κουτάγιαρ**, Γ. Μπενέτος, Ε. Αθανασιάδης, Α. Γεωργακόπουλος, Ν. Πατέλης, Σ. Τραχανέλλης, Μ. Δρακοπούλου, Ν. Πιάνου, Ν. Μπέσιας, Κ. Φίλης, Γ. Σπύρου, Δ. Κόκκινος, Κ. Αναγνωστόπουλος, Δ. Τούσουλης. ‘Εκτίμηση της σχέσης λειτουργικής-βιολογικής και ανατομικής απεικόνισης στην καρωτιδική νόσο σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού καρωτιδική στένωση.’ Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2015, 56, συμπλήρωμα Α

3) Γ. Μπενέτος, Κ. Τούτουζας, Μ. Δρακοπούλου, **I. Κουτάγιαρ**, Κ. Σταθογιάννης, Α. Συνετός, Γ. Λάτσιος, Ε. Τσιάμης, Η. Σιώρης, Δ. Τούσουλης. ‘Σε Ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο το Θήλυ Φύλο αποτελεί Ανεξάρτητο Προγνωστικό Παράγοντα Φλεγμονής των Καρωτίδων.’ Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2015, 56, συμπλήρωμα Α

4) Γ. Μπενέτος, Κ. Τούτουζας, Μ. Δρακοπούλου, **I. Κουτάγιαρ**, Α. Παπανικολάου, Α. Συνετός, Γ. Λάτσιος, Ε. Τσιάμης, Η. Σιώρης, Δ. Τούσουλης. ‘Διαφορές στα Λειτουργικά Χαρακτηριστικά των Καρωτίδων μεταξύ Ανδρών και Γυναικών σε Ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο.’ Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2015, 56, συμπλήρωμα Α

5) **I. Κουτάγιαρ**, Κ. Τούτουζας, Γ. Μπενέτος, Α. Γεωργακόπουλος, Ν. Πιάνου, Ε. Αθανασιάδης, Π. Καφούρης, Σ. Τραχανέλλης, Ν. Πατέλης, Ε. Τσιάμης, Γ. Σπύρου, Ν. Μπέσιας, Κ. Φίλης, Δ. Κόκκινος, Δ. Τούσουλης, Κ. Αναγνωστόπουλος. ‘Συσχέτιση βιολογικών διεργασιών και θερμικής ετερογένειας στην καρωτιδική πλάκα με τη χρήση ποζιτρονικής τομογραφίας και ακτινομετρίας μικροκυμάτων σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρωτιδική στένωση.’ Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2015, 56, συμπλήρωμα Α

6) Γ. Μπενέτος, Κ. Τούτουζας, Μ. Δρακοπούλου, Φ. Μητροπούλου, **I. Κουτάγιαρ**, Ν. Μπαρμπούτης, Π. Νταβλούρος, Ε. Τσιάμης, Η. Σιώρης, Δ. Τούσουλης. Ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο και Φλεγμονή των Καρωτίδων Άμφω Εμφανίζουν Αυξημένη Επίπτωση Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων. ‘Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2015, 56, συμπλήρωμα Α

- 7) D. Tsiachris, **I. Koutagiar**, A. Rigatou, P. Arsenos, V. Pylarinou, G. Karystinos, T. Gialernios, I. Skiadas, K. Gatzoulis. Electrophysiologic study findings and management in patients presenting with “ghost” tachycardias. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2015, 56, συμπλήρωμα Α
- 8) **I. Koutagiar**, D. Tsiachris, P. Arsenos, A. Rigatou, P. Dilaveris, A. Papadopoulos, A. Kritikos, S. Sideris, K. Gatzoulis. Electrophysiologic study in “ghost” tachycardias. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2015, 56, συμπλήρωμα Α
- 9) Γ. Μπενέτος, Κ. Τούτουζας, Μ. Δρακοπούλου, Χ. Δεληγιάννη, **I. Κουτάγιαρ**, Κ. Σταθογιάννης, Χ. Γράσσο, Κ. Σπέγγος, Η. Σιώρης, Χ. Στεφανάδης. Ρόλος της Ακτινομετρίας Μικροκυμάτων στην Ανίχνευση Συμπτωματικών Πλακών στις Καρωτίδες σε Ασθενείς με Πρόσφατο Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2014, 55, συμπλήρωμα Α
- 10) **I. Κουτάγιαρ**, Χ. Βλαχόπουλος, Δ. Τ. Πρίντζιος, Ι. Σκούμας, Μ. Αμπντερασούλ, Γ. Μπενέτος, Α. Ρηγάτου, Σ. Πάντου, Ν. Μάγκας, Χ. Γεωργακόπουλος, Σ. Γαλανάκος, Ν. Ιωακειμίδης, Ν. Σκληρός, Ι. Γουργούλη, Κ. Τούτουζας, Χ. Πίτσαβος, Δ. Τούσουλης. Καρωτιδική θερμική ετερογένεια και αορτική σκληρία. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2017, συμπλήρωμα Α.
- 11) Ε. Πουλιδάκης, Κ. Αγγέλη, Σ. Σιδεράς, Ι. Φελέκος, Ε. Σφενδουράκη, **I. Κουτάγιαρ**, Κ. Πολυτάρχου, Ε. Γιαννούλης, Μ. Κούκος, Ε. Μαργιούλα, Ν. Ντόκας, Σ. Λιάπης, Κ. Λιόντου, Π. Δηλαβέρης, Κ. Τριανταφύλλου, Κ. Γκαντζούλης, Α. Σ. Μανώλης, Κ. Κάππος, Δ. Τούσουλης, Χ. Στεφανάδης. Επιλογή ασθενών για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με εκτίμηση δυσσυγχρονισμού και τη χρήση δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας με δοβουταμίνη. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2017, συμπλήρωμα Α.
- 12) **I. Κουτάγιαρ**, Κ. Τούτουζας, Γ. Μπενέτος, Σ. Γαλανάκος, Ι. Σκούμας, Δ. Τερεντές-Πρίντζιος, Α. Ρηγάτου, Α. Συνετός, Κ. Αγγέλη, Χ. Βλαχόπουλος, Χ. Πίτσαβος, Δ. Τούσουλης. Η θεραπεία με στατίνη μειώνει τα επίπεδα θερμοκρασίας του καρωτιδικού τοιχώματος σε ασθενείς με οικογενή δυσλιπιδαιμία. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2017, συμπλήρωμα Α.
- 13) Δ. Τερεντές-Πρίντζιος, Χ. Βλαχόπουλος, **I. Κουτάγιαρ**, Ν. Ιωακειμίδης, Π. Ξαπλαντέρης, Χ. Γεωργακόπουλος, Α. Αγγελής, Ν. Μάγκας, Ι. Γουργούλη, Λ. Κορογιάννης, Δ. Τούσουλης. ρόλος της αρτηριακής ενδοτικότητα στην εμφάνιση βλαβών σε όργανα-στόχους στην υπέρταση. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2017, συμπλήρωμα Α.
- 14) **I. Κουτάγιαρ**, Κ. Τούτουζας, Γ. Μπενέτος, Ι. Σκούμας, Ν. Πιάνου, Α. Γεωργακόπουλος, Π. Καφούρης, Σ. Γαλανάκος, Μ. Μεταξάς, Α. Συνετός, Μ. Δρακοπούλου, Α. Αντωνόπουλος, Α. Ρηγάτου, Δ. Τερεντές-Πρίντζιος, Κ. Αγγέλη, Γ. Σπύρου, Χ. Βλαχόπουλος, Δ. Κόκκινος, Ζ. Παλλαντζιά, Χ. Πίτσαβος, Δ. Τούσουλης. Αυξημένη υποκλινική συστηματική και αγγειακή φλεγμονή στην οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία σε σύγκριση με την οικογενή ετερόζυγη υπερχοληστερολαιμία: στοιχεία από μια μελέτη με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT). Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2017, συμπλήρωμα Α.
- 15) Γ. Οικονόμου, Κ. Τούτουζας, Γ. Μπενέτος, Ρ. Κοτρονιάς, **I. Κουτάγιαρ**, Σ. Γαλανάκος, Φ. Μητροπούλου, Ε. Τσιάμης, Η. Σιόρες, Δ. Τούσουλης. Οι θερμοκρασίες των μηριαίων αρτηριών σχετίζονται με την έκταση της στεφανιαίας νόσου. Έλληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2017, συμπλήρωμα Α.

16) Δ. Τερεντές-Πρίντζιος, Χ. Βλαχόπουλος, Ν. Ιωακειμίδης, Χ. Γεωργακόπουλος, **I. Κουτάγιαρ**, Σ. Πάντου, Ε. Σιγάλα, Κ. Αζναουρίδης, Β. Γαρδικιώτη, Α. Ρηγάτου, Δ. Τούσουλης. Ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης σχετίζεται με βλάβη οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 2017, συμπλήρωμα Α.

17) **Κουτάγιαρ I.**, Σκούμας I., Τούτουζας Κ., Μπενέτος Γ., Γαλανάκος Σ., Ρηγάτου Α., Βλαχόπουλος Χ., Πίτσαβος Χ., Τούσουλης Δ. Η θεραπεία με στατίνη μειώνει τα επίπεδα θερμοκρασίας του καρωτιδικού τοιχώματος σε ασθενείς με οικογενή δυσλιπιδαιμία. Hellenic Journal of Atherosclerosis 2017,suppl 2.

18) **Κουτάγιαρ I.**, Σκούμας I., Τούτουζας Κ., Μπενέτος Γ., Πιάνου Ν., Γεωργακόπουλος Α.,Γαλανάκος Σ., Καφούρης Π., Σπύρου Γ., Πίτσαβος Χ., Αναγνωστόπουλος Κ., Τούσουλης Δ. Διαφορετική επίπτωση της αρτηριακής φλεγμονής στις δύο πιο κοινές μορφές οικογενούς δυσλιπιδαιμίας: τα αποτελέσματα μιας μελέτης με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων. Hellenic Journal of Atherosclerosis 2017,suppl 2.

19) **Κουτάγιαρ I.**, Σκούμας I., Τούτουζας Κ., Μπενέτος Γ., Πιάνου Ν., Γεωργακόπουλος Α., Ρηγάτου Α., Καφούρης Π., Σπύρου Γ.,Βλαχόπουλος Χ., Αναγνωστόπουλος Κ., Πίτσαβος Χ., Τούσουλης Δ. Συσχέτιση των επιπέδων λιποπρωτεϊνών με την αρτηριακή φλεγμονή ασθενών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία. Hellenic Journal of Atherosclerosis 2017,suppl 2.

20) **Κουτάγιαρ I.**, Σκούμας I., Μπενέτος Γ., Γεωργακόπουλος Α., Πιάνου Ν., Καφούρης Π., Σπύρου Γ., Τούτουζας Κ., Αναγνωστόπουλος Κ., Τούσουλης Δ. Συσχέτιση του λιπιδαιμικού προφίλ με την αορτική φλεγμονή ασθενών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία. Hellenic Journal of Atherosclerosis 2017,suppl 2.

21) **Κουτάγιαρ I.**, Βλαχόπουλος Χ., Τερεντές-Πρίντζιος Δ., Ρηγάτου Α., Ιωακειμίδης Ν., Γεωργακόπουλος Χ., Πάντου Σ., Αμπντερασούλ Μ., Τούτουζας Κ., Πίτσαβος Χ., Τούσουλης Δ. Καρωτιδική θερμική ετερογένεια και αορτική σκληρία. Hellenic Journal of Atherosclerosis 2017,suppl 2.

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Επιστημονικά Περιοδικά : 30

1.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 Dec;40(6):431-8

2.Benetos G, Toutouzas K, Matsoukis I, Drakopoulou M, Mitropoulou F, **Koutagiari I**, Nikolaou C, Stathogiannis K, Siores E, Tousoulis D. Female gender is independently associated with increased carotid temperatures in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2016 Sep 15;219:130-5.

3.K. Toutouzas, **I. Koutagiari**, G. Benetos, C. Aggeli, A. Georgakopoulos, E. Athanasiadis, N. Pianou, S. Trachanellis, N. Patelis, G. Agrogiannis, P. Kafouris, K. Filis, N. Bessias, C. Klonaris, G. Spyrou, E. Tsiamis, E. Siores, E. Patsouris, D. Cokkinos, D. Tousoulis, C. Anagnostopoulos. ‘Inflamed human carotid plaques evaluated by PET/CT exhibit increased temperature: Insights from an in vivo study’. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Dec 23.

4. Toutouzas K, Benetos G, **Koutagiari I**, Barampoutis N, Mitropoulou F, Davlourous P, Sfrikakis PP, Alexopoulos D, Stefanadis C, Siores E, Tousoulis D. Noninvasive detection of

increased carotid artery temperature in patients with coronary artery disease predicts major cardiovascular events at one year: Results from a prospective multicenter study. *Atherosclerosis*. 2017 Apr 23;262:25-30.

5. Tsiachris D, **Koutagiar I**, Gatzoulis KA, Arsenos P, Rigatou A, Dilaveris P, Sideris S, Papadopoulos A, Kritikos A, Stefanadis C, Tousoulis D. Diagnosis and management of phantom tachycardias based on an electrophysiologically guided approach. *Hellenic J Cardiol*. 2016 Sep - Oct;57(5):340-344.

6. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Georgiopoulos G, Skoumas I, **Koutagiar I**, Ioakeimidis N, Stefanadis C, Tousoulis D. Prediction of cardiovascular events with levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:50-60.

7. Dilaveris P, **Koutagiar I**, Alexopoulos N, Tsiachris D, Gatzoulis K. Secondary prevention of sudden cardiac death in a 65 year untreated ALCAPA patient. *Int J Cardiol*. 2014 Sep 20;176(2):e73-4.

8. Dilaveris P, **Koutagiar I**, Aggeli C, Sideris S, Gatzoulis K, Stefanadis C. Severe sinus node dysfunction in a patient with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 1;174(1):143-6.

9. Sideris S, Poulidakis E, Aggeli C, Gatzoulis K, Vlaseros I, Dilaveris P, Sotiropoulos I, Papoutis D, Xristakopoulos S, Manakos K, Trachanas K, Kaitozis O, **Koutagiar I**, Felekos I, Stefanadis C, Kallikazaros I. Upgrading pacemaker to cardiac resynchronization therapy: an option for patients with chronic right ventricular pacing and heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2014 Jan-Feb;55(1):17-23.

10. Synetos A, Toutouzas K, Drakopoulou M, **Koutagiar I**, Benetos G, Kotronias R, Anousakis-Vlachochristou N, Latsios G, Karanasos A, Agrogiannis G, Metaxas M, Stathogiannis K, Papanikolaou A, Georgakopoulos A, Pianou N, Tsiamis E, Patsouris E, Papalois A, Cokkinos D, Anagnostopoulos C, Tousoulis D. Inhibition of Aortic Valve Calcification by Local Delivery of Zoledronic Acid-an Experimental Study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018 Mar 26.

11. Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, **Koutagiar I**, Tousoulis D. Diagnostic modalities in peripheral artery disease. *Diagnostic modalities in peripheral artery disease*. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Mar 14;39:68-76.

12. Brili S, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Pianou N, Georgakopoulos A, **Koutagiar I**, Kafouris P, Stroumpouli E, Dounis C, Metaxas M, Spyrou G, Anagnostopoulos CD, Tousoulis D. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomographic Imaging Detects Aortic Wall Inflammation in Patients With Repaired Coarctation of Aorta. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;11(1):e007002.

13. Toutouzas K, Skoumas J, **Koutagiar I**, Benetos G, Pianou N, Georgakopoulos A, Galanakis S, Antonopoulos A, Drakopoulou M, Oikonomou EK, Kafouris P, Athanasiadis E, Metaxas M, Spyrou G, Pallantza Z, Galiatsatos N, Aggeli C, Antoniadis C, Keramida G, Peters AM, Anagnostopoulos CD, Tousoulis D. Vascular inflammation and metabolic activity in hematopoietic organs and liver in familial combined hyperlipidemia and heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018 Jan - Feb;12(1):33-43.

14. Vlachopoulos C, **Koutagiar I**, Terentes-Printzios D, Skoumas I, Rigatou A, Miliou A, Skliros AN, Pantou S, Filis K, Tousoulis D. Relationship of PCSK9 levels with indices of vascular function and subclinical atherosclerosis in patients with familial dyslipidemias.

Hellenic J Cardiol. 2018 May 25. pii: S1109-9666(18)30201-X. doi: 10.1016/j.hjc.2018.05.003.

15. Rizos CV, Elisaf MS, Skoumas I, Tziomalos K, Kotsis V, Rallidis L, Garoufi A, Athyros VG, Skalidis E, Kolovou G, **Koutagiar I**, Papagianni M, Antza C, Katsiki N, Ganotakis E, Liberopoulos EN. Characteristics and management of 1093 patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in Greece: Data from the Hellenic Familial Hypercholesterolemia Registry (HELLAS-FH). *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:308-313. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.017.

16. Toutouzas K, Benetos G, Oikonomou G, Barampoutis N, **Koutagiar I**, Galanakis S, Karmपालiotti M, Drakopoulou M, Stathogiannis K, Bounas P, Gata V, Antoniadou F, Davlouros P, Alexopoulos D, Hahalis G, Siores E, Sfrikakis PP, Tousoulis D. Increase in Carotid Temperature Heterogeneity Is Associated With Cardiovascular and Cerebrovascular Events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;11(11):e008292. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008292.

17. Poulidakis E, Aggeli C, Sideris S, Sfendouraki E, **Koutagiar I**, Katsaros A, Giannoulis E, Koukos M, Margioulas E, Lagoudakou S, Gatzoulis K, Dilaveris P, Kallikazaros I, Couloheri S, Stefanadis C, Tousoulis D. Echocardiography for prediction of 6-month and late response to cardiac resynchronization therapy: implementation of stress echocardiography and comparative assessment along with widely used dyssynchrony indices. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 8. doi: 10.1007/s10554-018-01520-6.

18. Anagnostopoulos CD, Siogkas PK, Liga R, Benetos G, Maaniitty T, Sakellarios AI, **Koutagiar I**, Karakitsios I, Papafaklis MI, Berti V, Sciagrà R, Scholte AJHA, Michalis LK, Gaemperli O, Kaufmann PA, Pelosi G, Parodi O, Knuuti J, Fotiadis DI, Neglia D. Characterization of functionally significant coronary artery disease by a coronary computed tomography angiography-based index: a comparison with positron emission tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 9. doi: 10.1093/ehjci/jej199.

19. Kafouris PP, **Koutagiar IP**, Georgakopoulos AT, Pianou NK, Metaxas MG, Spyrou GM, Anagnostopoulos CD. Adjustment of vascular 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake values over time through a modeling approach. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 May;35(5):955-964. doi: 10.1007/s10554-018-01514-4.

20. Vlachopoulos C, Kosteria I, Sakka S, Gkourogiani A, Terentes-Printzios D, **Koutagiar I**, Skoumas I, Miliou A, Papassotiriou I, Gardikioti V, Loutradis D, Chrousos G, Kanaka-Gantenbein C, Tousoulis D. PCSK9 and Lp(a) levels of children born after assisted reproduction technologies. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Jun;36(6):1091-1099. doi: 10.1007/s10815-019-01474-1.

21. Anagnostis P, Rizos CV, Skoumas I, Rallidis L, Tziomalos K, Skalidis E, Kotsis V, Doulas M, Kolovou G, Sfrikas G, Bilianou E, **Koutagiar I**, Agapakis D, Zacharis E, Antza C, Koumaras C, Boutari C, Liamis G, Liberopoulos EN. Prevalence of non-coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia: an analysis from the HELLAS-FH. *Curr Pharm Des*. 2021 Feb 16. doi: 10.2174/1381612827666210216151645.

22. Toutouzas K, Antonopoulos AS, **Koutagiar I**, Skoumas I, Benetos G, Kafouris P, Miliou A, Petrocheilou A, Georgakopoulos A, Oikonomou G, Drakopoulou M, Siores I, Pitsavos C, Antoniadou C, Anagnostopoulos CD, Tousoulis D. Visceral adipose tissue phenotype and hypoadiponectinemia are associated with aortic Fluorine-18 fluorodeoxyglucose uptake in patients with familial dyslipidemias. *J Nucl Cardiol*. 2021 Jan 26. doi: 10.1007/s12350-020-02472-y.

23. Rizos CV, Florentin M, Skoumas I, Tziomalos K, Rallidis L, Kotsis V, Athyros V, Skalidis E, Kolovou G, Garoufi A, Bilianou E, **Koutagiar I**, Agapakis D, Kiouri E, Antza C, Katsiki N, Zacharis E, Attilakos A, Sfikas G, Anagnostis P, Panagiotakos DB, Liberopoulos EN. Achieving low-density lipoprotein cholesterol targets as assessed by different methods in patients with familial hypercholesterolemia: an analysis from the HELLAS-FH registry. *Lipids Health Dis.* 2020 May 28;19(1):114. doi: 10.1186/s12944-020-01289-5.
24. Rallidis LS, Skoumas I, Liberopoulos EN, Vlachopoulos C, Kiouri E, **Koutagiar I**, Anastasiou G, Kosmas N, Elisaf MS, Tousoulis D, Iliodromitis E. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Novel directions and new experiences. *Hellenic J Cardiol.* 2020 Jul-Aug;61(4):241-245. doi: 10.1016/j.hjc.2019.10.003. Epub 2019 Nov 26.
25. Solomou E, Aznaouridis K, Masoura C, **Cutajar I**, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Aortic wall stiffness as a side-effect of anti-cancer medication. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019 Nov;17(11):791-799. doi: 10.1080/14779072.2019.1691528. Epub 2019 Nov 20.
26. Papageorgiou C, Zagouri F., Tampakis K., Georgakopoulou R., Manios E., Kafouris P., Benetos G., **Koutagiar I**, Anagnostopoulos C., Dimopoulos M., Toutouzas K. Vascular Inflammation and Cardiovascular Burden in Metastatic Breast Cancer Female Patients Receiving Hormonal Treatment and CDK 4/6 Inhibitors or Everolimus. *Front. Cardiovasc. Med.*, 23 February 2021. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.638895>
27. Kafouris PP, **Koutagiar IP**, Georgakopoulos AT, Spyrou GM, Visvikis D, Anagnostopoulos CD. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based textural features for prediction of event prone carotid atherosclerotic plaques. *J Nucl Cardiol.* 2019 Nov 11. doi: 10.1007/s12350-019-01943-1.
28. Vlachopoulos C, **Koutagiar I**, Skoumas I, Terentes-Printzios D, Zacharis E, Kolovou G, Stamatelopoulos K, Rallidis L, Katsiki N, Bilianou H, Liberopoulos E, Miliou A, Kafouris P, Georgakopoulos A, Gardikioti V, Tousoulis D, Anagnostopoulos CD. Long-Term Administration of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors Reduces Arterial FDG Uptake. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Dec;12(12):2573-2574. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.024.
29. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K, Xaplanteris P, **Koutagiar I**, Tomiyama H, Yamashina A, Sfrikakis PP, Tousoulis D. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open.* 2019 Oct 2;2(10):e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.
30. Vlachopoulos C, **Koutagiar I**, Georgakopoulos A., Pouli A., Sioni A., Giannouli S., Chondropoulos S., Stergiou I., Solomou E., Terentes-Printzios D., Karakitsios I., Kafouris P., Gaitanis A., Pianou N., Petrocheilou A., Aggeli C., Stroumpouli E., Marinakis T., Voulgarelis M., Tousoulis D., and Anagnostopoulos C. Lymphoma Severity and Type Are Associated With Aortic FDG Uptake by 18F-FDG PET/CT Imaging. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2020 Dec, 2 (5) 758–770
31. Benetos G, Galanakis S, **Koutagiar I**, Skoumas I, Oikonomou G, Drakopoulou M, Karmपालioti M, Katsi V, Tsioufis C, Toutouzas K. Carotid Artery Temperature Reduction with Statin Therapy in Patients with Familial Hyperlipidemia Syndromes. *J Clin Med.* 2021 Oct 27;10(21):5008.

Περιεχόμενα

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	28
Παθογένεση της αθηροσκλήρωσης.....	30
Συσώρευση των λιποπρωτεϊνών.....	30
Στρατολόγηση ανοσοκυττάρων.....	31
Ο σχηματισμός των αφρωδών κυττάρων.....	32
Ο ρόλος των διαφορετικών υποομάδων μακροφάγων.....	32
Ρήξη πλάκας, διάβρωση και αθηροθρόμβωση.....	33
Σχηματισμός κάψας και ευστάθεια της αθηρωματικής πλάκας.....	34
Μη ειδική ανοσία.....	35
Ειδική ανοσία.....	36
Ιστοπαθολογική ταξινόμηση αθηρωματικών πλακών.....	39
ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	41
Ανατομία των καρωτίδων.....	41
Επιδημιολογία καρωτιδικής νόσου.....	42
Μηχανισμός της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης.....	44
Γιατί είναι τόσο σημαντική η καρωτιδική νόσος.....	45
Θεραπεία της καρωτιδικής νόσου.....	46
ΕΥΑΛΩΤΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ.....	47
Σημασία προσδιορισμού της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.....	47
Ορισμός της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.....	48
Άλλες μορφές ευάλωτης πλάκας.....	49
Ιστοπαθολογία της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.....	50
Βιολογικό αποτύπωμα της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.....	51
Απεικονιστικοί βιοδείκτες ευαλωτότητας της καρωτιδικής πλάκας.....	56
ΑΚΤΙΝΟΜΕΤΡΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ (Microwave Radiometry, MWR).....	71
Προκλινικές μελέτες με ακτινομετρία μικροκυμάτων.....	71
Κλινικές μελέτες με ακτινομετρία μικροκυμάτων.....	72
Η ακτινομετρία μικροκυμάτων ως προγνωστικός δείκτης.....	78

ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΚΗ/ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (PET/CT).....	89
Τεχνικές παράμετροι αγγειακής απεικόνισης με PET/CT.....	90
Η ποζιτρονική/αξονική τομογραφία με 18φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG PET/CT) ως απεικονιστικός δείκτης φλεγμονής στην αθηρωματική νόσο.....	96
Τεχνικοί περιορισμοί της απεικόνισης με FDG PET/CT	116
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	117
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	117
ΣΚΟΠΟΣ	119
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	119
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	128
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	128
Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά	128
Σχέση μεταξύ μετρήσεων MWR και PET/CT	131
Σύγκριση ιστολογικών χαρακτηριστικών πλάκας με μετρήσεις ΔΤ και PET/CT	132
Σύγκριση ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών της καρωτιδικής πλάκας με τις μετρήσεις ΔΤ και PET/CT	134
Σχέση μεταξύ των μετρήσεων MWR και PET/CT και της αγγειογραφικής στένωσης..	138
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	148
Κλινικές επιπτώσεις.....	151
Περιορισμοί μελέτης.....	152
Συμπεράσματα.....	153
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	154
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	155
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	156

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όροι αθηρωμάτωση και αθήρωμα προέρχονται ετυμολογικά από την ελληνική λέξη άθήρη που σημαίνει "πολτός από χοντροαλεσμένο σιτάρι, πλιγούρι" και το επίθημα -ωμα που σχηματίστηκε στην αρχαία ελληνική με επανάλυση του συνοπτικού αλλόμορφου -ω του μετονοματικού ρηματικού επιθήματος -όω ως τμήματος του μεταρηματικού ονοματικού επιθήματος -μα που ακολουθούσε. (Virmani et al. 2006) Το επίθημα -ωμα χρησιμοποιείται στη νέα ελληνική κυρίως σε όρους της ιατρικής που δηλώνουν παθολογική κατάσταση και μεταφέρθηκε είτε απευθείας από την αρχαία ελληνική είτε ως αντιδάνειο μέσω της λατινικής και των ευρωπαϊκών γλωσσών.

Η αθηροσκλήρωση είναι μία πολυπαραγοντική προοδευτική νόσος που ξεκινά από την παιδική ηλικία με την ανάπτυξη λιπιδών γραμμώσεων. Χαρακτηρίζεται από εστιακές βλάβες εντός του αρτηριακού τοιχώματος, τις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις, ως αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων που επιδρούν στα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος. Μείζονες παράγοντες κινδύνου ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αθηρογένεση αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής, και το οικογενειακό ιστορικό. (Πίνακας 1) Η επιπλεγμένη βλάβη-ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, η αιμορραγία, η θρόμβωση και η στένωση αποτελούν μηχανισμούς πρόκλησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

- Υπερχοληστερολαιμία (οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες)

- Διαβήτης-Μεταβολικό σύνδρομο (προϊόντα υπεργλυκαιμίας, δραστικές μορφές οξυγόνου, αντιποκίνες)

- Υπέρταση (αγγειοτενσίνη II, δραστικές μορφές οξυγόνου)

- Ισορροπία ορμονών φύλου (e.g., έλλειψη οιστρογόνων, εμμηνόπαυση)

- Γήρανση (προϊόντα υπεργλυκαιμίας, κυτταρική γήρανση)

- Οξειδωτικό στρες (πολυπαραγοντικό)

- Προφλεγμονώδεις κυττοκίνες (ιντερλευκίνη-1, παράγων νέκρωσης όγκου)

- Φλεγμονώδεις παράγοντες (βακτηριακές ενδοτοξίνες, ιοί)

- Περιβαλλοντικές τοξίνες (κάπνισμα, μόλυνση του αέρα)

- Αιμοδυναμικοί παράγοντες (διαταραχή αιματικής ροής)

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αθηρογένεση. Τροποποιημένο από (Gimbrone and García-Cardeña 2016)

Η αθηρωμάτωση αποτελεί μείζονα αιτία θανάτου και αναπηρίας στις αναπτυγμένες χώρες (Timmis et al. 2018). Κύριες εκδηλώσεις της αθηρωματικής νόσου είναι τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) με ιδιαίτερα αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις σε παγκόσμιο επίπεδο. Τουλάχιστον 20% των ισχαιμικών ΑΕΕ είναι θρομβοεμβολικής αιτιολογίας (Petty et al. 1999), προκαλούμενα από υλικό προερχόμενο από μια αθηρωματική πλάκα στον καρωτιδικό διχασμό ή την έσω καρωτίδα. Κατά συνέπεια, η διάγνωση της καρωτιδικής νόσου και η ανεύρεση των χαρακτηριστικών που συνυφαίνονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ αποτελούν κριτικής σημασίας για την πρόληψη των ΑΕΕ. Ο βαθμός της καρωτιδικής στένωσης συσχετίζεται με την εμφάνιση ΑΕΕ και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την επιλογή των ασθενών που θα

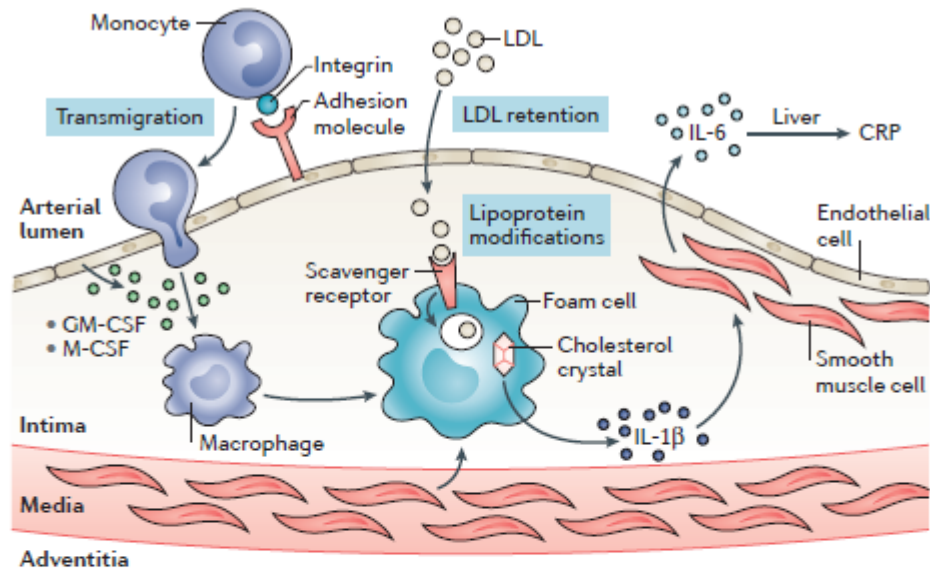
αντιμετωπιστούν με επεμβατική προσέγγιση. (Halliday et al. 2004) Ένας στους τρεις ασθενείς ωστόσο με κρυπτογενές ΑΕΕ (ΑΕΕ με αδιευκρίνιστη αιτία παρά την ενδελεχή διαγνωστική προσπέλαση) παρουσιάζουν καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες που προκαλούν στένωση <30% ομόπλευρα με το ΑΕΕ. (Freilinger et al. 2012; Jk, Pj, and Pm 2004; Lovett et al. 2004; Wasserman et al. 2005) Τα ευρήματα αυτά έστρεψαν το ενδιαφέρον των ερευνητών στην ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων οι οποίες θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των υψηλού κινδύνου ή όπως ονομάστηκαν «ευάλωτων αθηρωματικών πλακών». (Budinger et al. 1998; Falk and Fernández-Ortiz 1995; Kullo, Edwards, and Schwartz 1998)

Παθογένεση της αθηροσκλήρωσης

Η αθηροσκλήρωση θεωρείται χρόνια φλεγμονώδης νόσος. Ακόμα και πριν από την εμφάνιση των αρχικών ιστολογικών αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από τη διατημητική τάση ή το οξειδωτικό στρες έχει ήδη πυροδοτήσει τη φλεγμονώδη διαδικασία. (Ross 1999)

Συσώρευση των λιποπρωτεϊνών

Η συσώρευση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) στον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος οδηγεί στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Μη ειδική φλεγμονώδης απάντηση στην αθηροσκλήρωση. LDL: λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-1β: ιντερλευκίνη 1β. Τροποποιημένο από (A and Gk 2017)

Η κατακράτηση των μορίων LDL στις πρωτεογλυκάνες στον υποενδοθηλιακό χώρο αποτελεί το αρχικό σύμβαμα στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. (Skålén et al. 2002; Williams and Tabas 1995) Οι παγιδευμένες λιποπρωτεΐνες υφίστανται βιοχημική τροποποίηση από πρωτεάσες και λιπάσες, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους και την αυξημένη σύνδεσή τους με πρωτεογλυκάνες. (Pentikäinen et al. 2000) Οξειδωτικές τροποποιήσεις από υπεροξειδάσες, λιποοξυγενάσες και δραστικές μορφές οξυγόνου οδηγούν στο σχηματισμό οξειδωμένων μορίων LDL (oxLDL), οι οποίες δύνανται να προάγουν μια μη ειδική (innate) φλεγμονώδη απάντηση. (Hansson and Hermansson 2011)

Στρατολόγηση ανοσοκυττάρων

Σε απάντηση της συσσώρευσης των παγιδευμένων και τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών στον υποενδοθηλιακό χώρο, και σε σημεία του αγγειακού δικτύου με τυρβώδη αιματική ροή, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μόρια προσκόλλησης, όπως η πρωτεΐνη προσκόλλησης

αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1). (Cybulsky and Gimbrone 1991; Nakashima et al. 1998) Κυκλοφορούντα μονοκύτταρα και άλλα λευκοκύτταρα στρατολογούνται σε αυτά τα σημεία. (εικόνα 1) Τα διηθημένα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα σε απόκριση τόσο στον διεγερτικό των αποικιών μακροφάγων παράγοντα όσο και στον διεγερτικό των αποικιών κοκιοκυττάρων-μακροφάγων παράγοντα που παράγονται από τα ενδοθηλιακά και άλλους τύπους κυττάρων.

Ως αποτέλεσμα της συνεχούς στρατολόγησης, διαφοροποίησης και τοπικής υπερπλασίας, τα παραγόμενα από τα μονοκύτταρα μακροφάγα αποτελούν μείζονα κυτταρικό πληθυσμό στις αθηροσκληρωτικές πλάκες. (Fowler, Shio, and Haley 1979; Robbins et al. 2013)

Ο σχηματισμός των αφρωδών κυττάρων

Η συνεχής εγκόλπωση των λιποπρωτεϊνών οδηγεί στο μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα. (Goldstein et al. 1979) Τα μακροφάγα εκφράζουν υποδοχείς-ρακοσυλλέκτες, μεταξύ των οποίων οι υποδοχείς ρακοσυλλέκτες κατηγορίας A και οι CD 36 (cluster of differentiation 36) είναι οι πλέον σημαντικοί για την πρόσληψη των τροποποιημένων LDL. (Kunjathoor et al. 2002)

Σε αντίθεση με τους LDL υποδοχείς, οι υποδοχείς-ρακοσυλλέκτες δεν απευαισθητοποιούνται σε απόκριση στην ενδοκυττάρια χοληστερόλη. Η πρόσληψη λιπιδίων από τα μακροφάγα μπορεί επίσης να πραγματοποιείται μέσω πινοκύττωσης. (Buono et al. 2009) Τα αφρώδη κύτταρα παγιδεύονται στον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος και έχουν περιορισμένη μεταναστευτική ικανότητα. (Park, Febbraio, and Silverstein 2009) Εντέλει πεθαίνουν σχηματίζοντας μια περιοχή στο κέντρο της πλάκας αποτελούμενη από αποπίπτοντα και νεκρωμένα κύτταρα, κρυστάλλους χοληστερόλης και άλλο εξωκυττάριο υλικό.

Ο ρόλος των διαφορετικών υποομάδων μακροφάγων

Μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες και σε στελέχη από ποντίκια ενδοοικογενειακής διασταύρωσης έχουν οδηγήσει στη θεωρία ότι τα μακροφάγα μπορούν να χωρισθούν στον πλέον φλεγμονώδη υπότυπο M1 και στο λιγότερο φλεγμονώδη υπότυπο M2, αναλόγως με το ερέθισμα ενεργοποίησής τους. (Mills et al. 2000) Τα μακροφάγα M2 ενεργοποιούνται από την ιντερλευκίνη-4 (IL-4) ή την IL-13, ενώ η κλασική ενεργοποίηση των M1 μακροφάγων ρυθμίζεται από τη δράση της ιντερφερόνης-γ και των λιποπολυσακχαριτών. Ιστολογικές εξετάσεις αθηροσκληρωτικών πλακών ανέδειξαν την αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων των M1 μακροφάγων, ενώ τα M2 μακροφάγα περιέχουν λιγότερα λιπίδια και εντοπίζονται μακριά από τον πυρήνα λιπιδίων. (Chinetti-Gbaguidi et al. 2011) Τα υποσύνολα των μακροφάγων δε διαχωρίζονται εύκολα in vivo, ωστόσο, περισσότερα από το ένα τρίτο των μακροφάγων που έχουν απομονωθεί από αθηροσκληρωτικές αορτές ποντικών δεν πληρούν τα κριτήρια για να χαρακτηριστούν ως κύτταρα M1 ή M2. Πολλά από αυτά τα μακροφάγα έχουν ένα φαινότυπο ο οποίος έχειδειχθεί ότι επάγεται από οξειδωμένα φωσφολιπίδια: αυτός ο υποτύπος έχει προσδιοριστεί ως κύτταρα Mox. (Kadl et al. 2010)

Η ετερογένεια και η πολυπλοκότητα των μακροφάγων καταδεικνύει την ανάγκη για μια πιο δυναμική ταξινόμηση από την απλοποιημένη σε υποομάδες. (Martinez and Gordon 2014) Τα μακροφάγα δείχνουν υψηλό βαθμό πλαστικότητας και αλληλεπιδρούν με άλλα κύτταρα (κυρίως T κύτταρα) με αποτέλεσμα την πόλωσή τους στο τοπικό περιβάλλον. Λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα έχουν διαφοροποιηθεί σε ομοιάζοντα με μακροφάγα κύτταρα σε απόκριση σε υπερφόρτιση με λιπίδια in vitro. (Rong et al. 2003) Ταυτόχρονη έκφραση δεικτών από λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα έχουν παρατηρηθεί σε ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες. (Allahverdian et al. 2014)

Σε μελέτες αθηρωματικών πλακών ApoE^{-/-} ποντικών (ένα πρότυπο αθηρωμάτωσης) πολλά από τα πρώην λεία μυϊκά κύτταρα πληρούν τα κριτήρια για τον Mox υπότυπο. (Feil et al. 2014)

Ρήξη πλάκας, διάβρωση και αθηροθρόμβωση

Καθώς η αθηρωματική πλάκα εξελίσσεται γίνεται πολυπλοκότερη. Ειδικότερα, λιπώδεις ίνες (fatty streaks) αναπτύσσονται σε ινολιπώδεις αλλοιώσεις οι οποίες εξελίσσονται σε όψιμες πλάκες με ένα νεκρωτικό πυρήνα, ο οποίος περιβάλλεται από ινώδη κάψα. Η συσσώρευση ανοσοκυττάρων, όπως T κυττάρων, επισυμβαίνει στις άκρες («ώμους») της πλάκας. (Jonasson et al. 1986) Τα συμπτώματα της αθηροσκλήρωσης συχνότερα εμφανίζονται όταν η μηχανική πίεση του αίματος προκαλεί επιφανειακές ρωγμές συνήθως στις άκρες της πλάκας. (Richardson, Davies, and Born 1989)

Η ρήξη πλάκας εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 70% των στεφανιαίων συμβαμάτων. (Kubo et al. 2007) Το υπόλοιπο 30% οφείλεται σε διάβρωση ενδοθηλίου και πιθανώς σε άλλους παθογενετικούς μηχανισμούς οι οποίοι προκαλούν κλινική νόσο. Η διάβρωση του ενδοθηλίου προσδιορίζεται ως η απώλεια της συνέχειας του ενδοθηλίου η οποία οδηγεί σε οξύ σχηματισμό θρόμβου, χωρίς σημεία ρήξης της κάψας. (Virmani et al. 2000)

Σχηματισμός κάψας και ευστάθεια της αθηρωματικής πλάκας

Τα λεία μυϊκά κύτταρα και το κολλαγόνο έχουν κεντρικό ρόλο στην ευστάθεια της πλάκας. Ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας-β (TGF)-β διεγείρει την ωρίμανση του εξωκυττάρου κολλαγόνου και αυξάνει τη σύνθεσή του από τα λεία μυϊκά κύτταρα. (Amento et al. 1991; Ovchinnikova et al. 2014)

Το ώριμο κολλαγόνο προσφέρει μηχανική ισχύ στην ινώδη κάψα, ενώ η ιντερφερόνη-γ αποτελεί έναν ισχυρό αποσταθεροποιητικό παράγοντα, ο οποίος αναστέλλει τη διαφοροποίηση και υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων καθώς και την παραγωγή και ωρίμανση του κολλαγόνου. (Amento et al. 1991; Hansson et al. 1989; Ovchinnikova et al. 2009) Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας αποδομούν τις ίνες του κολλαγόνου περιορίζοντας την ευστάθεια της πλάκας. (Bäck, Ketelhuth, and Agewall 2010) Τα μαστοκύτταρα, τα οποία συνήθως βρίσκονται σε σημεία ρήξης της πλάκας, απελευθερώνουν πρωτεάσες, οι οποίες αποδομούν την εξωκυττάρια ουσία και ενεργοποιούν μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας. (Kovanen, Kaartinen, and Paavonen 1995)

Επιπρόσθετα, μακροφάγα, λεία μυικά και ενδοθηλιακά κύτταρα είναι σημαντικές κυτταρικές πηγές μεταλλοπρωτεϊνών στις αθηρωματικές πλάκες. (Bäck, Ketelhuth, and Agewall 2010) Οι επασβεστώσεις προσφέρουν συνήθως σταθερότητα στην πλάκα, αλλά ο σχηματισμός μικρών οξιδίων ασβεστίου συντελεί στην αστάθειά της. Αυτά τα οξίδια φαίνονται ως σημειακές επασβεστώσεις στον υπέρηχο και σχετίζονται με καρδιαγγειακά συμβάματα. (Ehara et al. 2004)

Μη ειδική ανοσία

Οι OxLDL προάγουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Στις αθηρωματικές αλλοιώσεις τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από τη μετατόπιση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF - κB) στο πυρήνα τους. (Edfeldt et al. 2002) Τα μακροφάγα εκφράζουν διάφορους Toll-like υποδοχείς (TLRs), οι οποίοι αναγνωρίζουν μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με το παθογόνο ή με τη βλάβη. Οι τροποποιημένες LDL και τα παράγωγά τους δύνανται να αποτελέσουν ενδογενείς συνδέσμους για τους υποδοχείς TLR2 και TLR4. (Miller et al. 2003; West et al. 2010) Άλλοι ενδογενείς και εξωγενείς σύνδεσμοι για τους TLRs μπορεί να παρουσιαστούν στις πλάκες, όπως οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ, βακτηριακές τοξίνες και ιογενείς γλυκοπρωτεΐνες. (Lundberg and Hansson 2010) Το μονοπάτι μοριακής σηματοδότησης διάφορων TLRs, MYD88, αποδίδει ένα σημαντικό προαθηρογόνο σήμα και επίσης μεταδίδει σήματα από τις προαθηρογόνες κυτοκίνες IL-1β και IL-18. (Björkbacka et al. 2004) Η φωσφατιδυλοχολίνη και τα οξειδωμένα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της οξείδωσης της LDL από τη σχετιζόμενη με τη λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση A2 (Lp-PLA2) δύνανται επίσης να ενεργοποιήσουν το σύστημα έμφυτης ή μη ειδικής ανοσίας. (Hurt-Camejo et al. 2001) Όλοι αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να είναι σημαντικοί στην έναρξη και στη διατήρηση της φλεγμονής στις αθηρωματικές αλλοιώσεις.

Οι κρύσταλλοι χοληστερόλης σχηματίζονται στα αφρώδη κύτταρα και δύνανται να ενεργοποιήσουν τους τομείς NACHT, LRR και PYD της πρωτεΐνης 3 (NLRP3) του σωματιδίου της φλεγμονής (inflammasome), απελευθερώνοντας IL-1β. (Düwell et al. 2010; Rajamäki et al. 2010)

Το NLRP3 σωματίδιο της φλεγμονής περιέχει πλούσια σε λευκίνη μοτίβα τα οποία αντιλαμβάνονται διακυτταρικά σήματα κινδύνου. Το ενεργοποιημένο σωματίδιο της φλεγμονής συντελεί στη συγκέντρωση κασπάσης-1, η οποία διασπά την πρόιμη μορφή της IL-1β στη λειτουργική μορφή της. Αυτός ο μηχανισμός παρέχει μία σαφή σύνδεση μεταξύ του μεταβολισμού της χοληστερόλης και της ενεργοποίησης της μη ειδικής ανοσίας.

Η απελευθέρωση της IL-1β προάγει, μέσω της δράσης της στα λεία μυϊκά κύτταρα, την παραγωγή της IL-6, (Lorpnow and Libby 1990; Maier et al. 2005) η οποία με τη σειρά της επάγει την απάντηση οξείας φάσης, στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). (Biasucci et al. 1996; Hansson 2005) Η παραγόμενη στο ήπαρ IL-6 μπορεί επίσης να επάγει την παραγωγή CRP.

Άλλα κύτταρα μη ειδικής ανοσίας, όπως τα ουδετερόφιλα, τα μαστοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) cells ανευρίσκονται σε μικρή συγκέντρωση στις πλάκες σε σχέση με τα μακροφάγα. Τα μαστοκύτταρα εκκρίνουν ένζυμα αποσύνθεσης της εξωκυττάριας ουσίας και πιθανώς έχουν ρόλο στην αποσταθεροποίηση της πλάκας. (Kovanen et al. 1995)

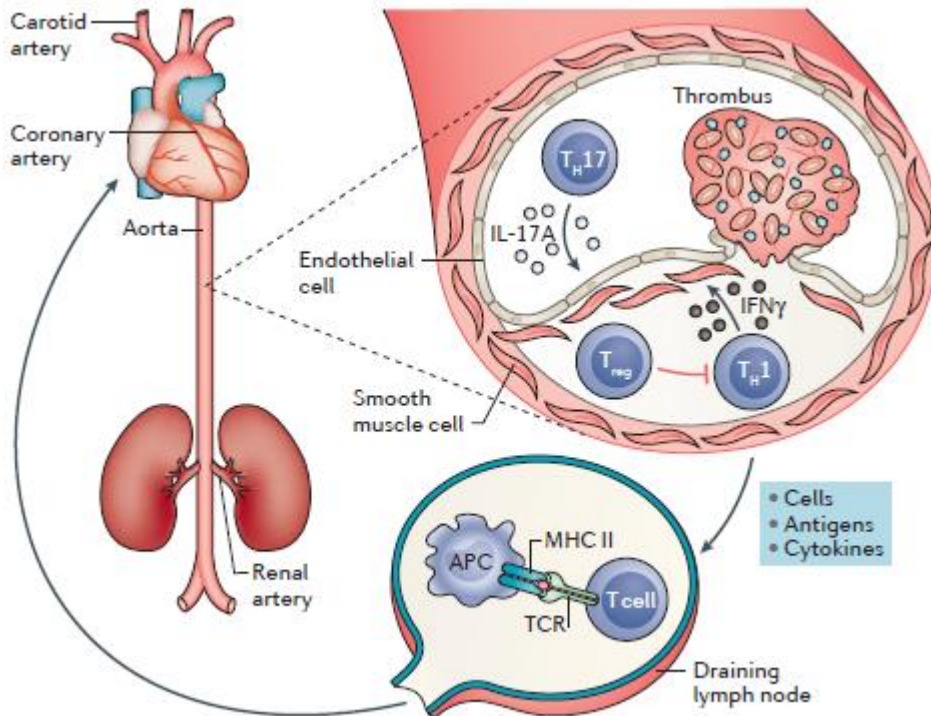
Τα κύτταρα NK ενισχύουν την αθηρωματική διαδικασία μέσω της απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ. (Turpin et al. 2004; Whitman et al. 2004)

Παρόλο που τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι διάφοροι μικροί πληθυσμοί κυττάρων μη ειδικής ανοσίας έχουν σημαντικό ρόλο σε διαφορετικά επίπεδα της ανάπτυξης της νόσου, ο κύριος εμπλεκόμενος κυτταρικός πληθυσμός είναι τα μακροφάγα.

Ειδική ανοσία

Κύτταρα που εκφράζουν μείζονα συμπλέγματα ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης II, μαζί με ένα σημαντικό αριθμό T κυττάρων που ανευρίσκονται στην αθηρωματική πλάκα σε όλα τα στάδια της νόσου, αποτελούν τη βάση της ειδικής ανοσολογικής απάντησης στην αθηροσκλήρυνση. (Hansson and Hermansson 2011) Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II (HLA-DR) εκφράζονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους στην πλάκα και παρουσιάζουν αντιγόνα στα CD4+ T κύτταρα. (Jonasson et al. 1985) Τα δενδριτικά κύτταρα στις αθηροσκληρωτικές πλάκες

και στον παρακείμενο έξω χιτώνα (Bobryshev and Lord 1998) προσλαμβάνουν αντιγόνα προερχόμενα από την αθηρωματική πλάκα και μεταναστεύουν στους λεμφαδένες όπου παρουσιάζουν αυτά τα αντιγόνα σε αρχέγονα T κύτταρα. (Llodrá et al. 2004) (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Ειδική ανοσία στην αθηροσκλήρωση. Τροποποιημένο από (A and Gk 2017).

Τα αυτοαντιγόνα που προέρχονται από τα σωματίδια LDL είναι σημαντικά για την αθηροσκλήρωση και η συχνή παρουσία αντισωμάτων anti-oxLDL καταδεικνύει ότι τα B κύτταρα αντιδρούν στην oxLDL. (Palinski et al. 1989) Καθώς η oxLDL είναι ένα σύμπλοκο μόριο με διαφορετικές ιδιότητες και μεγάλη ετερογένεια, περιλαμβάνει πολλούς πιθανούς επίτοπους όπως η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, η φωσφορυλοχολίνη και διάφορα πεπτίδια από την απολιποπρωτεΐνη B100. (Fredrikson et al. 2003; Shaw et al. 2000; Wu et al. 1998) Τα αντισώματα κατά της oxLDL μπορεί να είναι είτε IgM είτε IgG, καταδεικνύοντας ότι συμβαίνει μια αλλαγή τάξης ισότυπου, η οποία απαιτεί τη συνδρομή των T κυττάρων. T κύτταρα από ασθενείς με αθηροσκλήρωση αναγνωρίζουν συστατικά της LDL που παρουσιάζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. (Stemme et al. 1995)

T κύτταρα εναντίον της πρωτεΐνης θερμικού σοκ 60/65 (HSP60/65) έχουν απομονωθεί από αθηροσκληρωτικές πλάκες. (Xu et al. 1993) (Benaglio et al. 2005) Τα αυτοαντισώματα εναντίον της HSP60/65 θεωρούνται παθογόνα, κυτταροτοξικά για τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ευοδώνουν το σχηματισμό λιπιδίων γραμμώσεων. (George et al. 2001; Schett et al. 1995) Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ έχουν εξελικτικά διατηρηθεί από τα βακτήρια στον άνθρωπο και παράγονται σε απάντηση στρεσογόνων καταστάσεων, όπως η αιμοδυναμική τάση και η φλεγμονή. Κατά μια θεωρία οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ στα αγγειακά τμήματα που υφίστανται στρες προκαλούν μια αυτοάνοση απάντηση, η οποία είναι σημαντική για την έναρξη της αθηρωμάτωσης. (Wick et al. 2014)

Άλλα ανοσογόνα τα οποία έχουν εμπλακεί στην αθηροσκλήρωση είναι η Apo-H (παλαιότερα γνωστή ως β2-γλυκοπρωτεΐνη I) (George et al. 2000) και πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας με τροποποιημένη αλδεύδη. (Dunér et al. 2011)

Η σχετιζόμενη με την αθηρωσκλήρωση ανοσολογική απάντηση δεν περιορίζεται στις αθηρωματικές πλάκες και στους γεινιάζοντες λεμφαδένες. Μικροαγγεία, λεμφαδένες και μικροί αγωγοί σχηματίζονται που επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ της πλάκας και του έξω χιτώνα. (Gräbner et al. 2009; Martel et al. 2013) Ο μέσος χιτώνας προφυλάσσεται από τις ανοσολογικές απαντήσεις μέσω της έκφρασης της 2,3-διοξυγενάσης της ινδολεαμίνης (Cuffy et al. 2007), αλλά τριτογενή λεμφοειδή όργανα σχηματίζονται στον έξω χιτώνα ο οποίος εντοπίζεται κάτω από τις πλέον ώριμες αθηρωματικές πλάκες. (Galkina et al. 2006; Gräbner et al. 2009; Watanabe et al. 2007) Αυτές οι δομές αποτελούν σημεία διάδρασης για δένδριτικά, B- και T-κύτταρα. Στα τριτογενή λεμφοειδή όργανα, τα B-κύτταρα ενεργοποιούνται από αντιγόνα προερχόμενα από αθηροσκληρωτικές πλάκες και σχηματίζουν βλαστικά κέντρα. Τα τριτογενή αορτικά λεμφοειδή όργανα φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. (Clement et al. 2015; Hu et al. 2015)

Ιστοπαθολογική ταξινόμηση αθηρωματικών πλακών

Βάσει ιστολογικών μελετών σε νεκροτομικό υλικό οι αθηροσκληρωτικές πλάκες μπορούν να ταξινομηθούν σε κατηγορίες (Πίνακας 2)

Τύπος αλλοίωσης	Ιστοπαθολογικά ευρήματα	Κλινικό σύμβαμα
Τύπος I	Περιορισμένη εναπόθεση μακροφάγων και αφρωδών κυττάρων	Ασυμπτωματική
Τύπος II	Αλλοίωση του τύπου της λιπώδους γράμμωσης με ενδοκυττάρια συσσώρευση λίπους	Ασυμπτωματική
Τύπος III	Εναπόθεση ενδοκυττάρων λιπών εντός της πλάκας	Ασυμπτωματική
Τύπος IV	Μεγάλος εξωκυττάριος λιπώδης πυρήνας. Διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα. Απουσία συνδετικού ιστού. Απουσία επιφανειακών ελλειμμάτων και θρόμβωσης.	Πιθανώς συμπτωματική
Τύπος V	Ινώδης κάψα η οποία περιβάλλει νεκρωτικό λιπώδη πυρήνα. Φλεγμονή στην πλάκα και στο vasa vasorum του αγγειακού	Πιθανώς συμπτωματική

	τοιχώματος. Υψηλού κινδύνου για αιμάτωμα, σχηματισμό θρόμβου και δημιουργία ρωγμής.	
Τύπος VI	Ρωγμή και έλκος της πλάκας τύπου IV ή V. Νεκρωτικός λιπόδης πυρήνας. Ενδοπλακική αιμορραγία και θρόμβος. Φλεγμονή εντός της πλάκας.	Πιθανώς συμπτωματική

Πίνακας 2. Ιστοπαθολογική ταξινόμηση αθηρωματικών πλακών από την American Heart Association (AHA). Τροποποιημένο από (Stary et al. 1995)

Αυτές οι κατηγορίες περιγράφουν τόσο τις σταθερές όσο και τις «ευάλωτες» πλάκες, οι οποίες προσδιορίζονται ως οι πλάκες με υψηλή πιθανότητα ρήξης. (Bourantas et al. 2013)

ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ανατομία των καρωτίδων

Η αιμάτωση του εγκεφάλου γίνεται δια μέσου του καρωτιδικού και του σπονδυλοβασικού συστήματος.

Στην αριστερή πλευρά, η κοινή καρωτίδα και η υποκλείδιος αρτηρία εκφύονται άμεσα από το αορτικό τόξο, ενώ στη δεξιά πλευρά η βραχιονοκεφαλική αρτηρία, γνωστή και ως ανώνυμη, εκφύεται από την αορτή και στη συνέχεια διχάζεται στην υποκλείδιο αρτηρία και την κοινή καρωτίδα. Η κοινή καρωτίδα χωρίζεται σε έσω και έξω καρωτίδα αρτηρία (internal carotid artery, ICA και external carotid artery, ECA αντίστοιχα), αλλά το επίπεδο του καρωτιδικού διχασμού στον τράχηλο ποικίλει σε μεγάλο βαθμό. Η έσω καρωτίδα διευρύνεται στο επίπεδο της διακλάδωσης της, για να σχηματίσει τον καρωτιδικό βολβό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο καρωτιδικός βολβός μπορεί να αφορά μόνο την εγγύς έσω καρωτίδα και όχι την άπω κοινή, ενώ ο βαθμός της διαπλάτυνσης του καρωτιδικού βολβού ποικίλει σημαντικά. Περίπου στο 90% των περιπτώσεων, η έσω καρωτίδα εντοπίζεται οπισθοπλάγια ή πλάγια προς την έξω και δε χορηγεί κλάδους στην εξωκρανιακή της μοίρα. Οι εγγύς κλάδοι της έξω καρωτίδας είναι η άνω θυροειδής, η γλωσσική, η προσωπική και η άνω γναθιαία αρτηρία.

Σύμφωνα με δεδομένα από κλινικές και παθολογοανατομίες μελέτες, οι αθηρωματικές πλάκες εντοπίζονται στο διχασμό των καρωτίδων (καρωτιδικός βολβός) και στην αρχή της έσω καρωτίδας στο 40% των περιπτώσεων. (Hertzer et al. 1984) Ο καρωτιδικός βολβός αποτελεί την πιο κοινή θέση εντόπισης των αθηρωματικών πλακών, λόγω της στροβιλώδους ροής του αίματος στην περιοχή αυτή. (Ku, Giddens, Phillips, et al. 1985; Zarins et al. 1983)

Εντός του κρανίου, το άπω τμήμα της έσω καρωτίδας ακολουθεί καμπύλη διαδρομή σχήματος U. Ο πιο σημαντικός κλάδος της έσω καρωτίδας είναι η οφθαλμική αρτηρία, η οποία αιματώνει τον οφθαλμό. Οι τελικοί κλάδοι της οφθαλμικής αρτηρίας, ο ραχιαίος ρινικός κλάδος και ο

υπερκόγχιος κλάδος, ενώνονται με τους τελικούς κλάδους της έξω καρωτίδας. Η έσω καρωτίδα χωρίζεται τελικά στη μέση και την πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία.

Η οπίσθια κυκλοφορία του εγκεφάλου προέρχεται κυρίως από την αριστερή και τη δεξιά σπονδυλική αρτηρία, μέσω της βασικής αρτηρίας. Η σπονδυλική αρτηρία είναι ο πρώτος κλάδος της υποκλείδιας αρτηρίας, που εκφύεται από το υψηλότερο σημείο του τόξου της υποκλείδιας. Στον έκτο αυχενικό σπόνδυλο, η σπονδυλική αρτηρία πορεύεται οπισθίως και στη συνέχεια προς τα πάνω μέσα στα εγκάρσια τρήματα των αυχενικών σπονδύλων. Είναι σύνηθες η μία σπονδυλική αρτηρία να είναι μεγαλύτερη από την άλλη, με την αριστερή συχνά να είναι μεγαλύτερη από τη δεξιά. Οι δύο σπονδυλικές αρτηρίες ενώνονται στη βάση του κρανίου, για να σχηματίσουν τη βασική αρτηρία, η οποία στη συνέχεια, χωρίζεται για να σχηματίσει τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες.

Ο κύκλος του Willis βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου και ενώνει τους εγκεφαλικούς κλάδους της έσω καρωτίδας και της βασικής αρτηρίας μέσω των πρόσθιων και οπίσθιων αναστομοτικών αρτηριών.

Επιδημιολογία καρωτιδικής νόσου

Η αθηροσκληρωτική καρωτιδική νόσος εντοπίζεται συνήθως στο διχασμό της κοινής καρωτίδας σε έσω και έξω καρωτιδική αρτηρία. Η έκφυση της έσω καρωτίδας επηρεάζεται ως επί το πλείστον. Η ενδοκρανιακή έσω καρωτίδα επηρεάζεται λιγότερο από την αθηροσκλήρωση. Ο επιπολασμός της καρωτιδικής νόσου διακυμαίνεται αναλόγως με τον υπό μελέτη πληθυσμό, το χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό μέσο και τα εφαρμοζόμενα κριτήρια. Ο επιπολασμός της σημαντικής καρωτιδικής νόσου ήταν 7% στις γυναίκες και 9% στους άντρες με τη χρήση υπερήχου και για στενώσεις <50%. (Fine-Edelstein et al. 1994)

Ο επιπολασμός είναι αυξημένος στα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση (11%), καρδιακή νόσο (18%) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (60%). (Rockman et al. 2004) Ο επιπολασμός της μέτριας ασυμπτωματικής καρωτιδικής νόσου στο γενικό πληθυσμό διακυμαίνεται μεταξύ 0.2% στους άντρες ηλικίας <50 έτη και 7.5% στους άντρες ηλικίας ≥80

έτη. (de Weerd et al. 2010) Για τις γυναίκες ο επιπολασμός διακυμαίνεται από 0 έως 5%. Ο επιπολασμός της σοβαρής ασυμπτωματικής καρωτιδικής νόσου διακυμαίνεται από 0.1% στους άντρες <50 ετών έως 3.1% στους άντρες ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από τα 80 έτη. (de Weerd et al. 2010) Για τις γυναίκες οι αντίστοιχοι επιπολασμοί αυξάνουν από 0 έως 0.9%. Συμπερασματικά ο επιπολασμός της σοβαρής ασυμπτωματικής καρωτιδικής νόσου διακυμαίνεται από 0 έως 3.1%. Περίπου το 15% των ασθενών με εξωκρανιακή καρωτιδική νόσο έχουν ενδοκρανιακή καρωτιδική νόσο. (Griffiths, Worthy, and Gholkar 1996) Η ήπια ενδοκρανιακή καρωτιδική νόσος παρατηρείται στο 33% των ασθενών με εξωκράνια καρωτιδική νόσο. (Kappelle et al. 1999)

Ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής καρωτιδικής νόσου είναι υψηλός στους ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια. (Ahmed and Al-Khaffaf 2009; Alexandrova et al. 1996; Klop, Eikelboom, and Taks 1991)

Σημαντική συσχέτιση υπάρχει επίσης μεταξύ καρωτιδικής και στεφανιαίας νόσου. Οι Tanimoto και συνεργάτες (Tanimoto et al. 2005) αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της καρωτιδικής νόσου (στένωση <50%) ήταν 14% σε ασθενείς με νόσο ενός αγγείου, 21% με νόσο δύο αγγείων, και 36% με νόσο τριών αγγείων σε πληθυσμό Ιαπώνων με στεφανιαία νόσο. Οι Καλλικάζαρος και συνεργάτες (Kallikazaros et al. 1999) έδειξαν ότι ο επιπολασμός της καρωτιδικής νόσου με στένωση <50% ήταν 5% σε ασθενείς με νόσο ενός αγγείου, 13% με νόσο δύο αγγείων, 25% με νόσο τριών αγγείων και 40% με νόσο στελέχους. Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Steinvil και συνεργάτες (Steinvil et al. 2011) αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της καρωτιδικής νόσου (στένωση >50%) είναι 5.9% σε ασθενείς με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, 6.6% με νόσο ενός αγγείου, 13% με νόσο δύο αγγείων, 17.8% με νόσο τριών αγγείων και 31.3% με νόσο στελέχους. Στην ίδια μελέτη, ο επιπολασμός της σημαντικής καρωτιδικής νόσου (στένωση >70%) ήταν 2.1% σε μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, 3.1% σε νόσο ενός αγγείου, 3.6% σε νόσο δύο αγγείων, 7% σε νόσο τριών αγγείων και 10.8% σε νόσο στελέχους.

Ο επιπολασμός της σημαντικής καρωτιδικής νόσου προσδιορίστηκε στο 30% σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. (96) Οι Mathiesen και συνεργάτες (Mathiesen, Joakimsen, and Bønaa 2001)

ανέφεραν ότι ο επιπολασμός της καρωτιδικής νόσου ήταν υψηλότερος στους άντρες από ο,τι στις γυναίκες (3.8 vs. 2.7%).

Μηχανισμός της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης

Η καρωτιδική νόσος αποτελεί πρωτίστως συνέπεια της εξέλιξης της συστηματικής αθηρωματικής διεργασίας.

Σε μια μειοψηφία ασθενών, ιδιαίτερα σε νεαρές γυναίκες με στένωση των καρωτιδικών αρτηριών, η ινομυώδης δυσπλασία (fibromuscular dysplasia (FMD)) αποτελεί το κύριο αίτιο της καρωτιδικής νόσου. Η ινομυώδης δυσπλασία είναι μια μη φλεγμονώδης, μη αθηροσκληρωτική διεργασία η οποία συνηθέστερα επηρεάζει τις καρωτίδες και τις νεφρικές αρτηρίες, παρόλο που μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε μεσαίου μεγέθους αγγείο. Η ινομυώδης δυσπλασία συνήθως παρατηρείται στο μεσαίο και στο άπω τμήμα της έσω καρωτίδας, επεκτεινόμενη σποραδικά στο ενδοκράνιο τμήμα του αγγείου. Τα ανευρύσματα αποτελούν χαρακτηριστικό της νόσου επίσης.

Οι αθηρωματικές πλάκες συνήθως αναπτύσσονται στο διχασμό της κοινής καρωτίδας σε έσω και έξω καρωτίδα. Η έκφυση της έσω καρωτίδας αποτελεί σύνηθες σημείο εντόπισης αθηρωματικών πλακών συμπεριλαμβανομένου του οπίσθιου τοιχώματος του καρωτιδικού βολβού, όπως επίσης και το άπω τμήμα της κοινής καρωτίδας. Η ενδοκράνιος έσω καρωτίδα και οι κλάδοι της επηρεάζονται από την αθηροσκληρωτική διεργασία.

Εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, η ρεοδυναμική και η ανατομία του αγγείου συντελούν στην ανάπτυξη καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου. (Ku, Giddens, Zarins, et al. 1985; Lind et al. 2009; Zarins et al. 1983)

Μελέτες ροής καταδεικνύουν ότι η στροβιλώδης ροή προκαλεί έναν τραυματισμό του οπίσθιου τοιχώματος της έκφυσης της έσω καρωτίδας, όπου εξελίσσεται μια σταθερή

διεργασία επιδιόρθωσης και κυτταρικής ενεργοποίησης. (Kim et al. 1992; Kobayashi et al. 2004; Lovett and Rothwell 2003; Tang et al. 2001)

Γιατί είναι τόσο σημαντική η καρωτιδική νόσος

Η καρωτιδική νόσος οφείλεται στην αθηροσκλήρωση. Καθώς η αθηροσκληρωτική διεργασία εξελίσσεται δύναται να προκαλέσει την αποδόμηση της δομής του κολλαγόνου, την πάχυνση του έσω χιτώνα, και το σχηματισμό σύμπλοκων πλακών. (Chaturvedi 1998)

Επιπρόσθετα, η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας προκαλεί το σχηματισμό θρόμβου και συνεπακόλουθα την απόφραξη του αγγείου ή υλικό προερχόμενο από την αθηρωματική πλάκα εμβολίζει μικρότερης διαμέτρου κλάδους της καρωτίδας. (de Korte et al. 2016; Ramadan et al. 2016)

Η αθηρωματική νόσος των καρωτίδων σχετίζεται στενά με την εκδήλωση ΑΕΕ. Το ΑΕΕ αποτελεί την τρίτη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως και την τρίτη αιτία θνησιμότητας. (Feigin et al. 2003)

Ειδικότερα, η συντριπτική πλειοψηφία των ΑΕΕ είναι ισχαιμικής αιτιολογίας (80-85%), οφείλονται δηλαδή σε αθηρωματική νόσο μιας εκ των κύριων εγκεφαλικών αρτηριών (η οποία προκαλεί στένωση, προάγει την παραγωγή θρόμβου ή και εμβόλων) και σε ποσοστό 25-50% εξ' αυτών προκαλούνται από μια ασταθή καρωτιδική πλάκα. (Gao et al. 2009; Krupinski et al. 2007; Potter et al. 2009) (Adams et al. 1993) Περίπου το 20-30% των ΑΕΕ οφείλονται σε εξωκρανιακή καρωτιδική νόσο ενώ σε ενδοκρανιακή καρωτιδική νόσο μόλις το 5-10%. (Sacco 2001)

Το παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Transient ischemic Attacks-TIA) συνίσταται σε νευρολογικά συμπτώματα παρόμοια με το ΑΕΕ βραχείας διάρκειας εξαιτίας παροδικής διακοπής της αιματικής ροής σε μια εγκεφαλική περιοχή και συνήθως διαρκούν λιγότερο από 24 ώρες. Η καρωτιδική νόσος ευθύνεται για περίπου το 50% όλων των ΤΙΑ. (Alpert 1991)

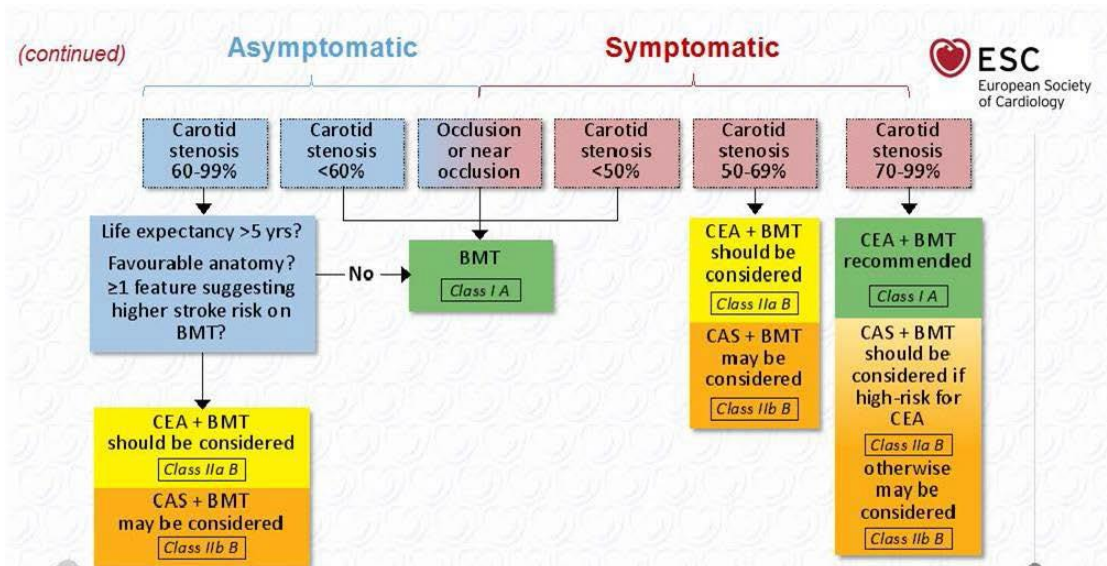
Ο κίνδυνος για εμφάνιση ΑΕΕ μετά από ΤΙΑ φθάνει έως 20% εντός του πρώτου μήνα. Εάν μετά το ΤΙΑ ο ασθενής δε λάβει προληπτική αγωγή θα υποστεί ΑΕΕ εντός διετίας από το αρχικό σύμβαμα. Ο κίνδυνος για εμφάνιση ΑΕΕ μετά από ΤΙΑ παραμένει υψηλός για 10-15 έτη. (Clark, Murphy, and Rothwell 2003)

Περίπου το 5-10% του γενικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών έχει ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο με στένωση $\geq 50\%$. (Anon 1995b; Mineva, Manchev, and Hadjiev 2002) Ο επιπολασμός της καρωτιδικής νόσου με στένωση $\geq 50\%$ είναι υψηλότερος σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (15%) και ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (12%). (Goessens et al. 2006) Ο κίνδυνος για ΑΕΕ αυξάνει με την πρόοδο της καρωτιδικής νόσου. (de Weerd et al. 2010) Η πιθανότητα για ΑΕΕ είναι $< 1\%$ ανά έτος για καρωτιδική στένωση $< 80\%$, αλλά αυξάνει σε 4.8% ανά έτος για καρωτιδική στένωση $> 90\%$. (Goessens et al. 2006)

Η στένωση της καρωτίδας $> 50\%$ θεωρείται ως σημαντική καρωτιδική νόσος. Η ταξινόμηση της καρωτιδικής νόσου σε συμπτωματική και ασυμπτωματική είναι σημαντική για τη θεραπεία της. Σε γενικές γραμμές, η φαρμακευτική αγωγή ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ενώ η επεμβατική αντιμετώπιση προκρίνεται για ασθενείς με συμπτωματική καρωτιδική στένωση $> 50\%$ και για ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση $> 60\%$. (Anon 1995a)

Θεραπεία της καρωτιδικής νόσου

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες η επεμβατική αντιμετώπιση (είτε ανοικτή ενδαρτηρεκτομή (Carotid Endarterectomy, CEA) είτε ενδαγγειακή αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent (Carotid Angioplasty and Stenting, CAS)) συνιστάται όταν η στένωση υπερβαίνει το 60% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ή το 50% σε ασθενείς που έχουν συμπτώματα. (Anon 1995a; Chatzikonstantinou and Hennerici 2009) Ειδικότερα, στην εικόνα 4 απεικονίζεται ο αλγόριθμος για τη διαχείριση ασθενών με εξωκράνιακη στένωση καρωτίδας. Ο αλγόριθμος βασίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και τη θεραπεία των περιφερειακών αρτηριακών νοσημάτων, σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αγγειοχειρουργικής οι οποίες καθορίστηκαν το 2017. (Aboyans et al. 2018)



Εικόνα 4. Αλγόριθμος για τη διαχείριση ασθενών με καρωτιδική στένωση. BMT: βέλτιστη ιατρική αγωγή. Τροποποιημένο από (Aboyans et al. 2018)

ΕΥΑΛΩΤΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Σημασία προσδιορισμού της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

Ήδη από τις πρώτες νεκροτομικές μελέτες και ενώ είχε προταθεί η ρήξη της ευάλωτης πλάκας ως παθογενετικός μηχανισμός για μια συντριπτική πλειοψηφία (~75%) εμφραγμάτων μυοκαρδίου (Davies 1996; Falk, Shah, and Fuster 1995; Virmani et al. 2006) υπήρξε ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον περαιτέρω προσδιορισμό των πρόδρομων αλλοιώσεων που είναι επιρρεπείς σε ρήξη. Ο προσδιορισμός αυτών των πρόδρομων αλλοιώσεων υψηλού κινδύνου είναι ιδιαίτερα σημαντικός διότι ορισμένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο βαθμός στένωσης του αγγειακού αυλού δεν μπορεί να προβλέψει τον χρόνο ή τη θέση εμφάνισης των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων. (Ambrose et al. 1988; Hackett, Davies, and Maseri 1988) Επιπλέον, η πλειονότητα των στεφανιαίων συμβαμάτων εμφανίζεται σε θέσεις που έχουν αναγνωριστεί προηγουμένως με αγγειογραφικά ήπια νόσο. (Smits et al. 1999; Varnava, Mills, and Davies 2002) Τα ανωτέρω υπογραμμίζουν τη σημασία του προσδιορισμού των χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο ρήξης της πλάκας.

Ορισμός της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

Ο ορισμός της «ευάλωτης πλάκας» πρωτοπεριγράφεται σε δύο δημοσιεύσεις του 2003. Η πρώτη στο περιοδικό *European Heart Journal* όπου παρουσιάστηκαν οι απόψεις μιας ομάδας 12 ερευνητών που παρακολούθησαν μια συνάντηση για την ευάλωτη πλάκα στη Σαντορίνη. (Schaar et al. 2004)

Η δεύτερη δημοσίευση στην κατηγορία "Τρέχουσες προοπτικές" στο περιοδικό *Circulation* παρουσίασε τις σκέψεις 57 ερευνητών σχετικών με αυτό το ερευνητικό πεδίο. (Naghavi et al. 2003b)

Και στις δύο δημοσιεύσεις προτεινόταν όπως ο όρος «ευάλωτη πλάκα» χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει όλες τις επιρρεπείς σε θρόμβωση πλάκες που έχουν υψηλή πιθανότητα ταχέως μετασχηματισμού. Σημειώθηκε ότι οι όροι «ευάλωτη πλάκα», «επιρρεπής σε θρόμβωση πλάκα», και «πλάκα υψηλού κινδύνου» μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά.

Εκτός από τον ορισμό της ευάλωτης πλάκας βάσει των λειτουργικών χαρακτηριστικών της

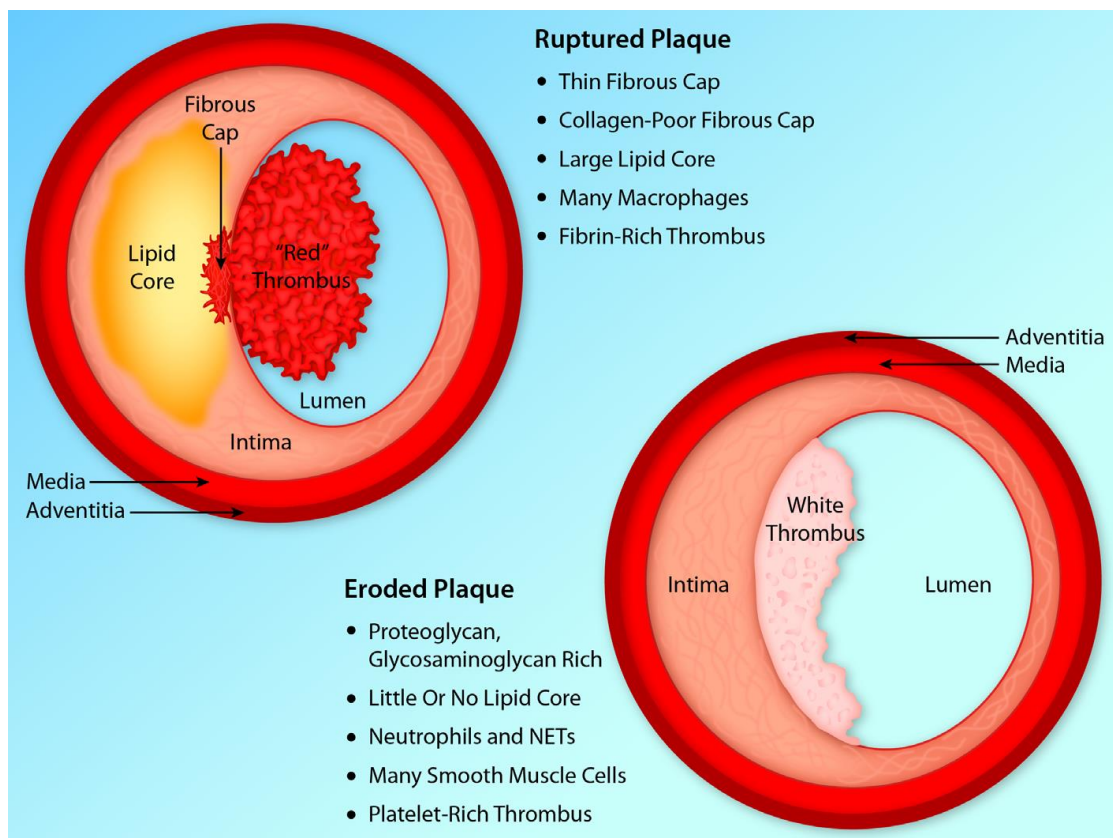
περιγράφησαν και στις δύο δημοσιεύσεις ιστολογικοί τύποι ευάλωτων αθηρωματικών πλακών, όπως το φλεγμαίνον ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα (ο συνηθέστερος τύπος), μια αλλοίωση πλούσια σε πρωτεογλυκάνη επιρρεπή σε διάβρωση και ασβεστοποιημένα οζίδια. (Naghavi et al. 2003b; Schaar et al. 2004; Virmani et al. 2003) Όπως χαρακτηριστικά αναφερόταν σε αυτές τις πρωτόλειες δημοσιεύσεις οι πλάκες με αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούσαν να θεωρηθούν «πιθανοί αλλά όχι ακόμη βέβαιοι» ύποπτοι να αποτελούν ευάλωτες πλάκες.

Στο άρθρο «Τρέχουσες προοπτικές» στο *Circulation* σημειώνεται επίσης ότι το «ευάλωτο αίμα» και το «ευάλωτο μυοκάρδιο» μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση καρδιακού συμβάματος.

Η κατασκευή ενός «δείκτη ευαλωτότητας», ο οποίος θα συμπεριλαμβάνει όλες τις συνιστώσες ευαλωτότητας υποστηρίχθηκε ως προσδιοριστικός παράγοντας του «ευάλωτου ασθενούς». (Naghavi et al. 2003b)

Άλλες μορφές ευάλωτης πλάκας

Η “επιρρεπής σε διάβρωση πλάκα” είναι μια πιο πρόσφατα καθορισμένη παθολογική οντότητα που έχει εντοπιστεί σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με οξεία στεφανιαία σύνδρομα. (Partida et al. 2018) Αυτός ο τύπος πλάκας συσχετίζεται συχνότερα με έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (Partida et al. 2018) και εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες. (Pasterkamp, den Ruijter, and Libby 2017) Οι “επιρρεπείς στην διάβρωση πλάκες” φαίνεται να είναι φαινοτυπικά διαφορετικές από τις “επιρρεπείς σε ρήξη πλάκες” επειδή έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε ινώδη ιστό που αποτελείται από πρωτεογλυκάνη και γλυκοζαμινογλυκάνες συμπεριλαμβανομένου του υαλουρονικού οξέος. (Frank D. Kolodgie et al. 2004) Επίσης, συνήθως έχουν λίγα φλεγμονώδη κύτταρα (Virmani, Burke, and Farb 1999), ενώ βρίθουν αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και σχετίζονται με πλούσιο σε αιμοπετάλια «λευκό» θρόμβο. (Hu et al. 2014; Libby et al. 2019)



Εικόνα 5. Σύγκριση των χαρακτηριστικών των ανθρώπινων αθηρωματικών που περιπλέκονται από τη θρόμβωση λόγω ρήξης πλάκας (άνω) ή επιφανειακής διάβρωσης (κάτω). NETs υποδεικνύει εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων. Τροποποιημένο από (Libby et al. 2019).

Τέλος, ένα ασβεστοποιημένο οξίδιο έχει αναγνωριστεί ως δυνητικά ευάλωτη αθηρωματική πλάκα. Σε μια μελέτη με νεκροτομικό υλικό ανευρέθηκε αρτηριακός θρόμβος σε περιοχές όπου η συνέχεια της ινώδους κάψας διακόπηκε από πυκνούς διαβρωτικούς κόκκους ασβεστίου. Η λεπτομερέστερη περιγραφή αυτού του τύπου βλάβης είναι περιορισμένη λόγω της σπανιότητάς της (επιπολασμός <5%).

Ιστοπαθολογία της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

Οι μορφολογικές παραλλαγές του αθηρώματος με λεπτή ινώδη κάψα περιλαμβάνουν βλάβες με ασήμαντο φορτίο πλάκας, μεγάλο έκκεντρο ή συγκεντρικό πυρήνα λιπιδίων ή προηγούμενες επουλωθείσες ρήξεις.

Σε μια μεγάλη σειρά 142 περιπτώσεων, μόνο το 11% των οξέων ρήξεων δείχνουν ρήξη μιας πλάκας χωρίς ενδείξεις προηγούμενης ρήξης. (Burke et al. 2001)

Στον πίνακα 3 συνοψίζονται αναλυτικότερα τα κριτήρια που έχουν προταθεί για το χαρακτηρισμό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

<i>Εκφράζοντας τάση ρήξης</i>
Ενεργός φλεγμονή
Μορφολογία ινοαθηρώματος λεπτής κάψας/κίτρινο χρώμα στην αγγειοσκόπηση
Πλάκα με ρωγμή
Παρουσία ασβεστοποιημένου οζιδίου
Αιμορραγία μέσα στην πλάκα
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Θετική αναδιαμόρφωση
<i>Εκφράζοντας τάση διάβρωσης</i>
Διάβρωση ενδοθηλίου με θρομβογόνο πρωτεογλυκάνη-παρουσία θρόμβου υποστρώματος
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
<i>Εκφράζοντας τα αποτελέσματα εξωτερικών παραγόντων</i>
Στένωση αυλού >90%

Πίνακας 3. Κριτήρια χαρακτηρισμού «ευάλωτης» αθηρωματικής πλάκας. Βασισμένος στις ακόλουθες μελέτες: (Naghavi et al. 2003b, 2003a)

Βιολογικό αποτύπωμα της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

-Φλεγμονή

Η φλεγμονή έχει κεντρικό ρόλο στο σχηματισμό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας.

Η παρουσία μακροφάγων εντός της πλάκας είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ρήξη αυτής. (Narula et al. 2013) Τουλάχιστον τρεις διαφορετικοί τύποι μακροφάγων έχουν αναγνωριστεί στην ευάλωτη αθηρωματική πλάκα. (Woollard and Geissmann 2010) Ο M1, ο πιο συχνός τύπος, ενεργοποιείται από κυτοκίνες που εκκρίνονται από T-λεμφοκύτταρα και έχει προφλεγμονώδη δράση. Ο M2 ασκεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις και ευοδώνει την ιστική επούλωση. Τα M1 μακροφάγα ενεργοποιούνται μέσω του TLR-4. (Wyss et al. 2010) Ένας τρίτος, καινούργιος, προστατευτικός τύπος, είναι το ενεργοποιούμενο από την αιμοσφαιρίνη μακροφάγο (haemoglobin stimulated macrophage (M(Hb))), η δράση του οποίου πυροδοτείται από την ενδοπλακική αιμορραγία και έχει απομονωθεί σε ανθρώπινα αθηρώματα. (Boyle et al. 2009)

Επιπρόσθετα, η ισορροπία της πύλωσης μεταξύ των μακροφάγων M1 και M2 μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Μια κλινική μελέτη με νεκροτομικό υλικό απέδειξε την παρουσία και των 2 υποτύπων μακροφάγων εντός των αναπτυσσόμενων και των «ευάλωτων» αθηρωματικών πλακών. Εντός των «ευάλωτων» πλακών κυριαρχούσαν τα προφλεγμονώδη M1 μακροφάγα στις παρυφές της ινώδους κάψας οι οποίες και αποτελούν συνηθέστερα σημεία ρήξης ενώ στις υπόλοιπες περιοχές της κάψας υπήρχε ισορροπημένη έκφραση M1 και αντιφλεγμονώδους M2 φαινότυπων. (Stöger et al. 2012)

Αιμορραγία και νεοαγγείωση

Η αιμορραγία εντός της πλάκας είναι σημαντική στην πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Η αιμορραγία εντός της πλάκας στους ανθρώπους είναι αυξημένη στις «ευάλωτες» αθηρωματικές πλάκες σε σχέση με τις διαβρωμένες και ινοαβεστοποιημένες αλλοιώσεις. (Virmani et al. 2000)

Οι αιμορραγίες εκτός αγγείων σχετίζονται με την παρουσία ελεύθερης χοληστερόλης, η οποία περιέχει κρυστάλλους χοληστερόλης, και περιβάλλεται από αφρώδη μακροφάγα, γίγαντια κύτταρα, σίδηρο, και ίνωση, βλάβες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην

αθηροσκλήρωση. (Kolodgie et al. 2003) Η περιεκτικότητα σε χοληστερόλη της μεμβράνης των ερυθρών κυττάρων υπερβαίνει αυτή όλων των άλλων κυττάρων του σώματος, με τα λιπίδια να αποτελούν το 40% του βάρους, και επομένως η συσσώρευση ελεύθερης χοληστερόλης στην πλάκα μπορεί να προέρχεται εν μέρει από τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων.

Η νεοαγγειογένεση εντός της πλάκας αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό της «ευάλωτης» αθηρωματικής πλάκας και ευθύνεται για την ανάπτυξη μη υποστηριζόμενων διάτρητων νεοαγγείων. Η τοπική υποξία και η φλεγμονή συντελούν στο σχηματισμό μικροαγγειακού δικτύου. Ως αποτέλεσμα, δημιουργείται αστάθεια της πλάκας διαμέσου αιμορραγίας εντός της πλάκας και διήθησης φλεγμονωδών κυττάρων. (Virmani et al. 2005) Ενώ η αγγειογένεση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των πρώιμων πλακών, (Jeziorska and Woolley 1999) η παρουσία εκτεταμένου δικτύου νεοαγγείων εντός της πλάκας σε ώριμες αθηρωματικές βλάβες συνδέεται στενά με την ευαλωτότητα. (Sluimer and Daemen 2009) Επιπλέον, η ολική πυκνότητα των μικροαγγείων είναι αυξημένη στις ραγείς πλάκες σε σχέση με τις μη ραγείς (Moreno et al. 2004) καθώς και στις αλλοιώσεις που παρουσιάζουν αυξημένη διήθηση μακροφάγων στην κάψα και στις παρυφές της πλάκας. Η επέκταση του περιαγγειακού δικτύου (vasa vasorum) σχετίζεται με τη σταθερότητα της πλάκας. (F. D. Kolodgie et al. 2004; Sedding et al. 2018) Ο σχηματισμός νεοαγγείων αυξάνει την αιματική ροή εντός του αθηρωματικού αρτηριακού τοιχώματος παράγοντας αυξημένες τοπικές θερμοκρασίες. (Madjid, Willerson, and Casscells 2006; Tenaglia et al. 1998; Konstantinos Toutouzas et al. 2014)

Υποξία

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας είναι η υποξία. Η συσσώρευση αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών και μακροφάγων πλούσιων σε λιπίδια οδηγεί στην υποξία στο εσωτερικό του αγγειακού τοιχώματος. Η υποξία εντός της πλάκας είναι επίσης το αποτέλεσμα μια αναπτυσσόμενης πλάκας με μεγάλες περιοχές νέκρωσης. (Sluimer and Daemen 2009) Η έκταση της υποξίας σε συμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες έχει αποδειχθεί σε κλινική μελέτη με τη χρήση του δείκτη υποξίας pimonidazole ο οποίος εγχύθηκε σε ασθενείς προ της

ενδαρτηρεκτομής. (Sluimer et al. 2008) Το επίπεδο υποξίας εντός των αθηρωμάτων συσχετίστηκε με την παρουσία θρόμβου και την αγγειογένεση και ανευρέθη αυξημένο σε σχέση με την υποξία των πρώιμων πλακών.

Επιπρόσθετα, η τοπική υποξία ευνοεί τον αναποτελεσματικό μεταβολισμό των συστατικών και τη μεγαλύτερη απώλεια ενέργειας με τη μορφή θερμότητας αντί για την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP)(Chen and Dilsizian 2013; Deuell et al. 2012).

Μικροεπασβέστωση

Η φλεγμονή αποτελεί πρώιμη διεργασία η οποία οδηγεί σε μια σειρά από δευτερεύοντα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της «ευαλωτότητας» της πλάκας. Η ασβεστοποίηση εντός της πλάκας ξεκινά από τη φλεγμονή και επίσης θεωρείται ότι αποτελεί μέρος ενός μηχανισμού θετικής ανάδρασης που διαδίδει περαιτέρω την αθηρωματική διαδικασία. (Chen and Dilsizian 2013; Deuell et al. 2012) Η μικροεπασβέστωση θεωρείται ότι αναπτύσσεται εν μέρει λόγω αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων που εκκρίνουν εξωκυτταρικά κυστίδια. Αυτά τα κυστίδια της εξωκυττάριας ουσίας δημιουργούν έπειτα ένα πρόσφορο περιβάλλον για την εμφάνιση της μικροεπασβέστωσης στον εξωκυτταρικό χώρο. (Karustin et al. 2015)

Απόπτωση

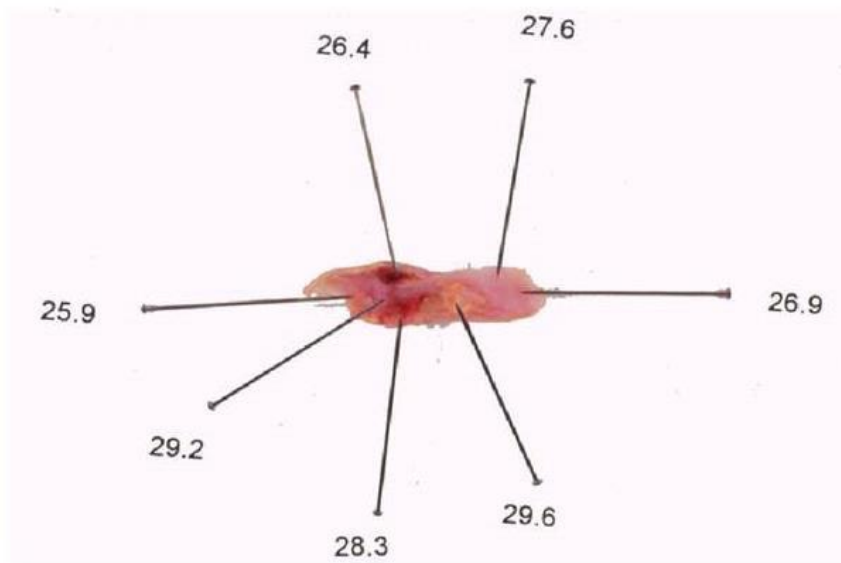
Η απόπτωση, ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, αποτελεί άλλη μια σημαντική διεργασία κατά το σχηματισμό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Τα μακροφάγα ευθύνονται για την πλειονότητα των αποπτωθέντων κυττάρων στις αθηροσκληρωτικές πλάκες. (Kolodgie et al. 2000) Σε προκλινικό επίπεδο, είχε προταθεί ότι η απόπτωση των μακροφάγων στην ανάπτυξη της πρώιμης πλάκας είναι αθηροπροστατευτική λόγω αναχαίτισης της τοπικής φλεγμονώδους ενεργοποίησης. Αντιθέτως, στις όψιμες βλάβες, η απόπτωση των μακροφάγων έχει θεωρηθεί προαθηρογόνος εξαιτίας του αντίκτυπου της απώλειας των μακροφάγων στη διαδικασία της

εφεροκύττωσης, δηλαδή της αποτελεσματικής φαγοκυττάρωσης των αποπτωθέντων κυττάρων. (Gautier et al. 2009; Van Vré et al. 2012) Ίσως πιο άμεση είναι η αρνητική επίδραση της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, οδηγώντας σε αυξημένη επίπτωση διάβρωσης της πλάκας (White, Newby, and Johnson 2016) και αποσταθεροποίηση της κάψας της πλάκας (Clarke et al. 2006) αντίστοιχα.

Θερμική ετερογένεια

Έχει δειχθεί ότι η αυξημένη θερμική ετερογένεια της πλάκας αποτελεί χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας. (C. Stefanadis et al. 2002; Stefanadis et al. 2007; Toutouzas, Markou, Drakopoulou, Mitropoulos, Tsiamis, Vavuranakis, et al. 2005; Toutouzas, Synetos, et al. 2007; Toutouzas et al. 2009) Ο μηχανισμός παραγωγής της θερμότητας των πλακών δεν είναι γνωστός. Από τις σχετικές μελέτες ο πλέον πιθανός μηχανισμός είναι ο υψηλός μεταβολισμός των μακροφάγων ή άλλων εξωθερμικών διεργασιών που σχετίζονται με τα μακροφάγα, όπως η αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας από μεταλλοπρωτεΐνάσες (ΜΜΠ). Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα είναι υπεύθυνα για την πρόσληψη γλυκόζης και την κατανάλωση του οξυγόνου, με αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας στην πλάκα. Η ευάλωτη πλάκα βρίθεται μακροφάγων, τα οποία βρίσκονται στην ινώδη κάψα στο όριο με το νεκρωτικό πυρήνα, στα άκρα της κάψας. (Falk et al. 1995)

Στην πρώτη ex-vivo μελέτη οι Casscells και συνεργάτες έδειξαν ότι ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν θερμότητα σε δείγματα από αθηρωματικές πλάκες καρωτίδων ασθενών, που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή. (Casscells et al. 1996) (εικόνα 6)



Εικόνα 6: Ex vivo θερμομέτρηση καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας με μια βελόνα θερμίστορα μετά από αθηρεκτομή. Κατά τη θερμομέτρηση παρατηρήθηκε αυξημένη θερμική ετερογένεια στις αθηρωματικές πλάκες των καρωτίδων. Τροποποιημένο από (Casscells et al. 1996).

Καθώς η κατανόηση της αθηροσκληρωτικής διεργασίας και του παθοβιολογικού υποστρώματος ευαλωτότητας της πλάκας αναπτύσσονται, δημιουργείται η ανάγκη ανάπτυξης νέων απεικονιστικών τεχνικών εκτός αυτών που είναι διαθέσιμες στην καθημερινή κλινική πράξη. (Bourantas et al. 2013)

Απεικονιστικοί βιοδείκτες ευαλωτότητας της καρωτιδικής πλάκας

Ο στόχος της απεικόνισης της εύαλτης καρωτιδικής πλάκας είναι ο προσδιορισμός των απεικονιστικών βιοδεικτών πέρα από το βαθμό στένωσης του αυλού με την καλύτερη προγνωστική ισχύ για μελλοντικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. (Millon et al. 2013; Yamada et al. 2016)

Φλεγμονή εντός της πλάκας

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας είναι η φλεγμονή, η οποία συσχετίζεται συχνά με αγγειογένεση και αποτελεί δείκτη δραστηριότητας της πλάκας. (Truijman et al. 2013) Η απεικόνιση της φλεγμονής δεν αποτελεί μέρος της καθημερινής κλινικής πράξης, χρησιμοποιείται επί του παρόντος μόνο για την έρευνα. Τα τελευταία 5 χρόνια, διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την αξία της ποζιτρονικής τομογραφίας (PET) στην απεικόνιση και ποσοτικοποίηση της φλεγμονής της πλάκας. (Hyafil et al. 2016; Liu et al. 2016; Rudd, Myers, et al. 2007; Tawakol et al. 2006)

Η μοριακή απεικόνιση αποτελεί μια ελπιδοφόρο τεχνική για την ανίχνευση της φλεγμονής της πλάκας. Διάφορα νανοσωματίδια, όπως το οξείδιο του σιδήρου, το φθοριούχο νάτριο ή τα μόρια πολυαιθυλενογλυκόλης έχουν μελετηθεί ως ιχνηθέτες σε ασθενείς και πειραματόζωα με αθηροσκλήρωση. (Alaarg et al. 2017; Hop et al. 2019; Sharkey et al. 2017) Ειδικότερα, οι ηχοαντιθετικοί παράγοντες με οξείδιο του σιδήρου παρέχουν υψηλή αποτελεσματική σήμανση σιδήρου στα μακροφάγα in vivo. (Sharkey et al. 2017)

Η ανίχνευση της φλεγμονής εντός της πλάκας από τη μαγνητική τομογραφία (MRI) παρουσίασε συσχέτιση με τους ιστολογικούς δείκτες της φλεγμονής, καταδεικνύοντας ότι η MRI θα μπορούσε να αποτελέσει μια ποιοτική και μη επεμβατική μέθοδο προσδιορισμού της φλεγμονής της πλάκας. (Kerwin et al. 2006)

Αιμορραγία εντός της πλάκας

Η αιμορραγία εντός της πλάκας αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά των ευάλωτων καρωτιδικών πλακών και συντελεί στην αύξηση του πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα και στην ταχεία εξέλιξη της πλάκας. (Sun et al. 2013)

Η αιμορραγία εντός της πλάκας θεωρείται η απεικονιστική παράμετρος που συσχετίζεται ισχυρότερα με την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. (Saam et al. 2013)

Η MRI αποτελεί την καλύτερη απεικονιστική τεχνική για την ανίχνευση αιμορραγίας εντός της πλάκας επειδή η εμφάνισή της εξαρτάται από την οξειδωτική κατάσταση της αιμοσφαιρίνης (Kim et al. 2017) και μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί με τη χρήση συνήθων απεικονιστικών ακολουθιών. (Saba et al. 2018) Το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία (CT) είναι λιγότερο κατάλληλες μέθοδοι για την ανίχνευση αιμορραγίας εντός της πλάκας. Το υπερηχογράφημα έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη συγκεκριμένη παράμετρο. (Spanos et al. 2018) Με τη CT είναι δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ ινώδους ιστού, λιπιδίων και ενδοπλακικής αιμορραγίας λόγω αλληλεπικάλυψης σε μονάδες Hounsfield (Saba et al. 2018), οι οποίες χαρακτηρίζουν την εξασθένηση της ακτινοβολίας κατά τη δίοδό της από διάφορους ιστούς.

Νεοαγγείωση εντός της πλάκας

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας είναι η νεοαγγείωση, η οποία συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της πλάκας μέσω του αυξημένου κινδύνου ρήξης, αιμορραγίας και φλεγμονής της αγγειοβριθούς πλάκας. (Horie et al. 2015) Σε δύο μελέτες ασθενών με συμπτωματικές και ασυμπτωματικές αθηροσκληρωτικές πλάκες (Hoogi et al. 2011; Shah et al. 2017) η ενίσχυση των πλακών σε υπερηχογράφημα με τη

χρήση ηχοαντιθετικού μέσου συσχετίστηκε με την παρουσία νεοαγγείωσης εντός της πλάκας, (Hoogi et al. 2011; Shah et al. 2017) εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε και σε μεταανάλυση 20 μελετών (Huang et al. 2016)

Η CT επίσης είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση της νεοαγγείωσης εντός της πλάκας καθώς η ποσότητα της ενίσχυσης του σκιαγραφικού στη CT συσχετίζεται με την έκταση της νεοαγγείωσης στην ευάλωτη πλάκα. (Saba et al. 2012) Η ανίχνευση της νεοαγγείωσης εντός της πλάκας από την MRI έδειξε σύνδεση μεταξύ του βαθμού της ενίσχυσης της πλάκας και του βαθμού της νεοαγγείωσης. (Qiao et al. 2012)

Η δυναμική MRI μελέτη αιμάτωσης με ηχοαντιθετικό μέσο επιτρέπει τη μέτρηση αλλαγών στην ένταση του σήματος στους ιστούς συν τω χρόνω (συνήθως 5-10 λεπτά) μετά από την εφάπαξ χορήγηση γαδολινίου και την ποσοτικοποίηση της αγγειοβρίθειας της πλάκας. (Yuan et al. 2018a) Ωστόσο, ένας από τους κύριους περιορισμούς της δυναμικής MRI μελέτης αιμάτωσης με ηχοαντιθετικό μέσο είναι η δυσκολία δυναμικής απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος εξαιτίας του μικρού μεγέθους του και τεχνημάτων κίνησης. (Yuan et al. 2018b)

Πλούσιος λιπώδης πυρήνας και ινώδης κάψα

Δύο επιπλέον χαρακτηριστικά της ευαλωτότητας της πλάκας συσχετίζονται με τον πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα και την ινώδη κάψα.

Στις καρωτιδικές πλάκες ο πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας είναι ένας ετερογενής ιστός ο οποίος αποτελείται από κρυστάλλους χοληστερόλης, ράκη από κύτταρα σε διαδικασία απόπτωσης και σωματίδια ασβεστίου. Η ινώδης κάψα είναι ένα στρώμα ινώδους συνδετικού ιστού που διαχωρίζει τον πυρήνα της πλάκας από τον

αρτηριακό αυλό. Οι CT και MRI μπορούν να ανιχνεύσουν τα συστατικά που περιέχουν λιπίδια λόγω της εξασθένησης που υφίσταται η ακτινοβολία διερχόμενη από το λιπώδη ιστό και τα χαρακτηριστικά του προσληφθέντος σήματος. (den Hartog et al. 2013; T. Saam et al. 2005; de Weert et al. 2006; Wintermark et al. 2008) Εντούτοις, η MRI υπερέχει της CT στην ανίχνευση του πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα, καθώς αυτή η τεχνική επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ του λιπιδικού πυρήνα και της αιμορραγίας εντός της πλάκας, ενώ στη CT δεν είναι δυνατή η διάκρισή τους καθώς και οι δύο δομές παρουσιάζουν τιμές εξασθένησης μικρότερες από 60 μονάδες Hounsfield. (Trelles et al. 2013)

Το υπερηχογράφημα δεν μπορεί να χαρακτηριστεί αξιόπιστο για την ανίχνευση του νεκρωτικού πυρήνα, γιατί δεν επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ του λιπιδικού πυρήνα και της ενδοπλακικής αιμορραγίας, καθώς και οι δύο δομές απεικονίζονται υποηχογενείς. (Kakkos et al. 2013)

Διαφοροποιήσεις στην ινώδη κάψα (λεπτή ή ραγείσα κάψα) είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ευαλωτότητας της πλάκας. (Gupta et al. 2013) (van Dijk et al. 2015) Η MRI είναι η μέθοδος επιλογής για την απεικόνιση αυτού του χαρακτηριστικού (Kwee, van Engelshoven, et al. 2009; Touzé et al. 2007) ιδιαίτερα με τη χρήση ηχοαντιθετικού μέσου βασισμένου στο γαδολίνιο. (Cai et al. 2005; Takaya et al. 2006)

Πάχος καρωτιδικής πλάκας

Το πάχος της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με τη χρήση υπερήχου, CT, και MRI. (Den Ruijter et al. 2012) Το μέγιστο πάχος της πλάκας είναι ένα χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας καθώς σχετίζεται με το μέγεθος και τον όγκο της

πλάκας. Η συμφωνία του Mannheim ορίζει τις πλάκες ως τις αθηρωματικές αλλοιώσεις με πάχος μεγαλύτερο από 1.5 mm. (Touboul et al. 2012)

Μορφολογία επιφάνειας πλάκας

Η επιφάνεια της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως λεία, ανώμαλη (διακυμάνσεις της πλάκας από 0.3 mm σε 0.9 mm), ή εξελκωμένη (κοιλότητες τουλάχιστον 1 mm). (Barnett et al. 1998)

Η ανώμαλη μορφολογία της εσωτερικής επιφάνειας της καρωτιδικής πλάκας (ιδίως η παρουσία εξέλκωσης) θεωρείται χαρακτηριστικό υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό (Barnett et al. 1998) Εντούτοις, η εξέλκωση είναι πιθανό να αντιπροσωπεύει προηγηθείσα ρήξη (van Gils et al. 2011) και συνεπώς η προγνωστική της αξία παραμένει αμφίβολη.

Η επιφάνεια της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να εκτιμηθεί με υπερηχογράφημα, CT, και MRI με διαφορετικό βαθμό διαγνωστικής ακρίβειας. Το υπερηχογράφημα δε θεωρείται η καλύτερη τεχνική για την ανίχνευση μιας ανώμαλης επιφάνειας πλάκας ή εξελκώσεων, λόγω των ακουστικών σκιάσεων των ασβεστωμένων συστατικών. (Mitchell et al. 2018; Saba et al. 2007)

Εντούτοις, η ακρίβεια ανίχνευσης θα μπορούσε να βελτιωθεί με τη χρήση υπερήχου με ηχοαντιθετικό μέσο, καθώς οι μικροφουσαλίδες διευκολύνουν τη διάκριση μεταξύ του έσω χιτώνα και της αιματικής ροής. (Saha, Gourineni, and Feinstein 2016)

Όγκος καρωτιδικής πλάκας

Λόγω της καλής χωρικής διακριτικής ικανότητας της CT, ο ολικός όγκος της καρωτιδικής πλάκας και ο όγκος των υποσυστατικών της πλάκας (λιπώδης, μικτή ασβεστωμένη) είναι δυνατό να υπολογισθούν με ακρίβεια, αναλόγως με τις τιμές των voxels. (Adraktas et al. 2014) Παρόμοια με τη CT, η MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ποσοτικοποίηση του όγκου των συστατικών της πλάκας. (Tobias Saam et al. 2005; Yoneyama et al. 2016) Παρόλο που η χωρική διακριτική ικανότητα της MRI υπολείπεται της αντίστοιχης της CT, η αντίθεση των μαλακών ιστών είναι καλύτερη με την MRI από ότι με τη CT.

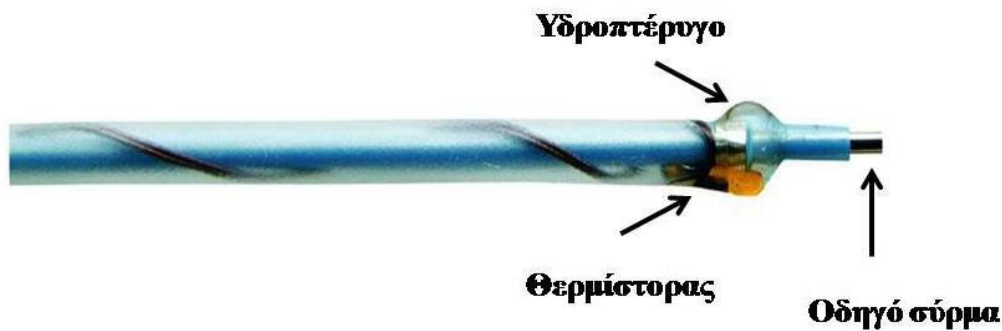
Ευρήματα από μια μεταανάλυση 7 μελετών με τρισδιάστατο υπερηχογράφημα υποστηρίζουν καλή αναπαραγωγιμότητα στην εκτίμηση του όγκου της καρωτιδικής πλάκας. (Makris et al. 2011)

Θερμική ετερογένεια καρωτιδικής πλάκας

Ενδοστεφανιαία θερμογραφία

Καθώς η φλεγμονή σχετίζεται με την παραγωγή θερμότητας, η αύξηση της θερμοκρασίας στις αθηροσκληρωτικές πλάκες θεωρείται ότι αντανακλά την ένταση της τοπικής φλεγμονώδους διεργασίας.

Η πρώτη in vivo μέτρηση αθηρωματικών πλακών σε ανθρώπους έγινε με έναν καθετήρα θερμομέτρησης, σχεδιασμένο στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (Εικόνα 7). (Christodoulos Stefanadis et al. 2002; Stefanadis et al. 1999)



Εικόνα 7: Καθετήρας θερμομέτρησης. Τροποποιημένο από: (Christodoulos Stefanadis et al. 2002)

Ο συγκεκριμένος καθετήρας θερμομέτρησης, διαμέτρου 3-4F, φέρει στο άπω τμήμα του θερμίστορα (Microchip NTC Thermistor, model 100K6MCD368, BetaTHERM) διαμέτρου 0,457 mm. Τα χαρακτηριστικά του θερμίστορα περιλαμβάνουν: ακρίβεια μετρήσεων 0,05°C, σταθερά μέτρησης 300 ms, διακριτική ικανότητα 0,5mm, ενώ για θερμοκρασίες μεταξύ 33°C έως 43°C η συσχέτιση μεταξύ αντίστασης και θερμοκρασίας είναι γραμμική. Για τη διευκόλυνση της προσαρμογής του θερμίστορα στο αγγειακό τοίχωμα υπάρχει απέναντι από τον θερμίστορα ένα υδροπτέρυγο. Το εγγύς άκρο του καθετήρα συνδέεται με ένα ηλεκτρονικό υπολογιστή, στην οθόνη του οποίου προβάλλονται οι τιμές μέτρησης της θερμοκρασίας. Μετά το πέρας της διαδικασίας όλα τα δεδομένα αποθηκεύονται στον σκληρό δίσκο του υπολογιστή για περαιτέρω επεξεργασία.

Μελέτες θερμογραφίας σε ζώα

Παρόλες τις σημαντικές διαφορές στα τεχνολογικά χαρακτηριστικά των συσκευών που εφαρμόστηκαν στις μελέτες με πειραματόζωα, απεκομίσθησαν χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με την παθοφυσιολογία της ανάπτυξης της ασταθούς πλάκας.

Οι Verheye και συν. ανέπτυξαν έναν καθετήρα θερμογραφίας over-the-wire με τέσσερεις θερμίστορες. Σημαντική θερμική ετερογένεια παρατηρήθηκε σε υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια σε θέσεις αθηρωματικών πλακών όπου η ιστολογική ανάλυση έδειξε υψηλή πυκνότητα μακροφάγων. Η θερμική ετερογένεια μειώθηκε σημαντικά μετά από 3 μήνες μείωσης της χοληστερόλης και παρατηρήθηκαν και παράλληλες ιστολογικές διαφοροποιήσεις της πλάκας. (Verheye et al. 2002) Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η in vivo θερμική ετερογένεια σχετίζεται με περιοχές της αθηροσκληρωτικής πλάκας με αυξημένη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Οι πλάκες προκλήθηκαν πειραματικά σε αορτές κουνελιών και την ημέρα της θυσίας, πραγματοποιήθηκε ενδοαορτικός έλεγχος με σταδιακή απόσυρση του καθετήρα θερμογραφίας. Οι in vivo μετρήσεις θερμοκρασίας έδειξαν αυξημένη θερμοκρασία στις πλάκες που περιείχαν υψηλότερη πυκνότητα μακροφάγων, μικρότερη συγκέντρωση λείων μυών κυττάρων και υψηλότερη δραστικότητα μεταλλοπρωτεϊνάσης-9. (Krams et al. 2005)

In Vivo ενδοστεφανιαίες θερμογραφικές μελέτες σε ανθρώπους

Στην πρώτη κλινική μελέτη με ενδαγγειακή θερμογραφία απεδείχθη ότι η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ αθηροσκληρωτικών πλακών και των παρακείμενων υγιών τμημάτων αύξανε σταδιακά από την ομάδα ελέγχου στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, ασταθή στηθάγχη, και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Stefanadis et al. 1999)

Η θερμική ετερογένεια της πλάκας δεν συσχετίστηκε με το βαθμό της στένωσης και

απουσίαζε στην ομάδα ελέγχου. Η τοπική θερμική ετερογένεια παρατηρήθηκε στο 50% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και στο 27% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη. (Wainstein et al. 2007)

Σε μια άλλη μελέτη ανεδείχθη αυξημένη θερμοκρασία της πλάκας για μια παρατεταμένη περίοδο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταδεικνύοντας ότι η φλεγμονώδης διεργασία παραμένει μετά από τη ρήξη της πλάκας. (Toutouzas et al. 2004)

Σε άλλο άρθρο, οι Cuisset και συν. (Cuisset et al. 2009) έδειξαν ότι όταν ο αισθητήρας προωθείτο κατά μήκος της αλλοίωσης παρατηρείτο σε όλους τους ασθενείς αύξηση της θερμοκρασίας (κατά μέσο όρο $0.059^{\circ}\pm 0.028^{\circ}\text{C}$) Εντούτοις, η αύξηση της θερμοκρασίας ήταν ανάλογη της πτώσης πίεσης κατά μήκος της στένωσης. (Cuisset et al. 2009) Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν τη θεωρία ότι η αστάθεια της πλάκας πιθανώς δεν αντιπροσωπεύει ένα τυχαίο αγγειακό ατύχημα, αλλά αντανακλά μια διεργασία που επισυμβαίνει σε όλο το στεφανιαίο δίκτυο λόγω της ενεργοποίησης της φλεγμονής. Σε μια μελέτη 71 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία, παρατηρήθηκε αυξημένη θερμική ετερογένεια στη μη ένοχη βλάβη, ιδιαίτερος σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. (Toutouzas, Drakopoulou, et al. 2007)

Η θερμική ετερογένεια των μη ένοχων βλαβών μελετήθηκε σε 40 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα από ένα καθετήρα-καλάθι θερμογραφίας με πολυαισθητήρα (Volcano Therapeutics). Παρατηρήθηκαν αυξημένες διαφορές θερμοκρασίας σε μη ένοχα αγγειακά τμήματα, χαμηλότερες ωστόσο σε σχέση με αυτές που κατεγράφησαν στις ένοχες βλάβες. (Dudek et al. 2005)

Σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκαν παρόμοιες διαφορές θερμοκρασίας σε ένοχες και μη ένοχες αλλοιώσεις υποστηρίζοντας μια φλεγμονώδη ενεργοποίηση όλων των στεφανιαίων αρτηριών. (Toutouzas et al. 2006)

Προκειμένου να εκτιμηθεί κατά πόσο αυτή η διάχυτη στεφανιαία φλεγμονή αυξάνει τη θερμοκρασία του αίματος καθώς ρέει εντός του στεφανιαίου αρτηριακού δικτύου και καταλήγει στο στεφανιαίο κόλπο, μετρήθηκαν οι διαφορές θερμοκρασίας του αίματος μεταξύ του στεφανιαίου κόλπου και του δεξιού κόλπου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ στεφανιαίου κόλπου και δεξιού κόλπου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα και σταθερή στηθάγχη συγκριτικά με ασθενείς χωρίς αγγειογραφικά σημαντική στεφανιαία νόσο. Παρόλο που οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είχαν υψηλότερη διαφορά θερμοκρασίας συγκριτικά με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. (Toutouzas et al. 2006)

Ειδικά στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η φλεγμονή αποτελεί μείζον παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό. Σε μια μελέτη 45 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και 63 χωρίς, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν αυξημένη διαφορά θερμοκρασίας συγκριτικά με τους μη διαβητικούς. (Christodoulos Stefanadis et al. 2004; Toutouzas, Markou, Drakopoulou, Mitropoulos, Tsiamis, and Stefanadis 2005; Toutouzas, Markou, Drakopoulou, Mitropoulos, Tsiamis, Vavuranakis, et al. 2005; Toutouzas et al. 2009)

Οι στατίνες έχουν τεκμηριωμένη αντιφλεγμονώδη δράση και μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των μακροφάγων ενώ αυξάνουν το περιεχόμενο σε κολλαγόνο και το πάχος της ινώδους κάψας των αθηροσκληρωτικών πλακών (όπως εκτιμάται με οπτική συνεκτική τομογραφία), σταθεροποιώντας την πλάκα. (Libby and Aikawa 2003) Η σταθεροποιητική επίδραση των στατινών στις θερμές πλάκες έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες. Ειδικότερα, οι Τούτουζας και συν έδειξαν ότι η θερμική ετερογένεια των ένοχων και μη ένοχων αλλοιώσεων ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς υπό στατίνη,

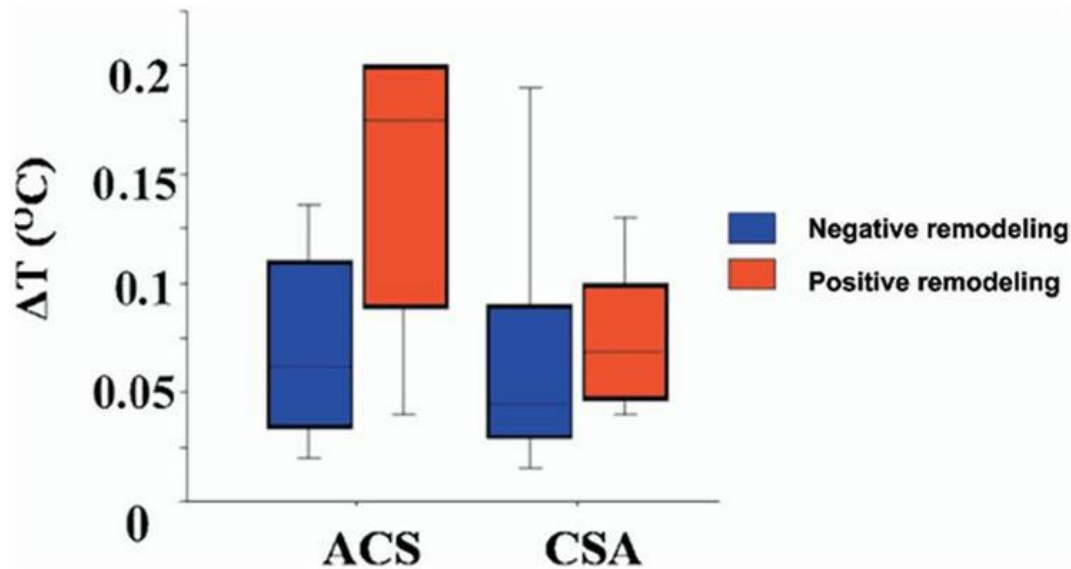
ανεξαρτήτως του κλινικού συνδρόμου. (C. Stefanadis et al. 2002; Toutouzas, Drakopoulou, et al. 2007)

Επιπλέον, η λήψη στατινών φαίνεται να έχει θετική επίδραση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. (Toutouzas, Markou, Drakopoulou, Mitropoulos, Tsiamis, and Stefanadis 2005; Toutouzas, Markou, Drakopoulou, Mitropoulos, Tsiamis, Vavuranakis, et al. 2005)

Θερμική ετερογένεια και δείκτες ευαλωτότητας της πλάκας

Οι ένοχες βλάβες των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχουν διακριτά μορφολογικά χαρακτηριστικά. Η θερμική ετερογένεια έχει συσχετισθεί με την αγγειακή αναδιαμόρφωση, η οποία συσχετίζεται με την τοπική φλεγμονή στην πλάκα. Χρησιμοποιώντας το ενδοαγγειακό υπέρηχο σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εδείχθη μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του δείκτη στεφανιαίας αναδιαμόρφωσης και της θερμικής ετερογένειας της πλάκας. (Toutouzas, Synetos, et al. 2007) Στην ίδια μελέτη, ασθενείς με θετική αναδιαμόρφωση είχαν υψηλότερη θερμική ετερογένεια από ό,τι ασθενείς με αρνητική αναδιαμόρφωση.

Επιπλέον, ασθενείς με ρήξη πλάκας είχαν αυξημένη διαφορά θερμοκρασίας συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ρήξη, όπως προσδιορίστηκε από το ενδοαγγειακό υπέρηχο. (εικόνα 8)

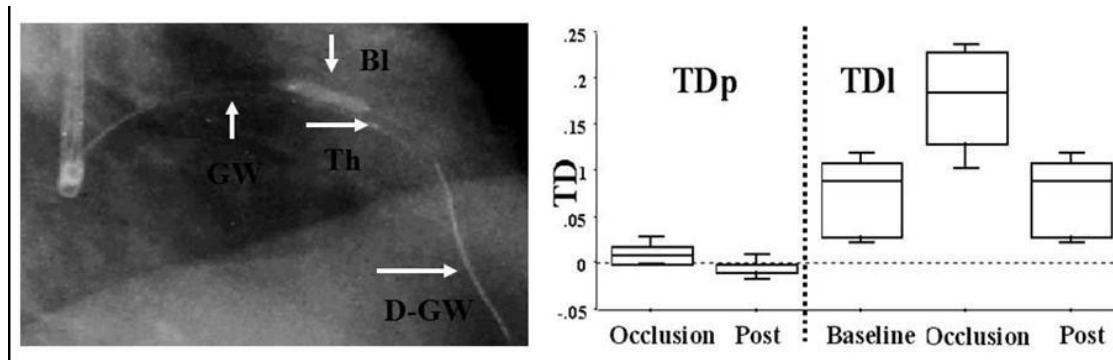


Εικόνα 8: Συσχέτιση λειτουργικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας. Οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου είχαν την υψηλότερη θερμοκρασία. Τροποποιημένο από: (Toutouzas, Synetos, et al. 2007)

Η «ψυκτική επίδραση» της ροής του αίματος

Η in vivo μέτρηση της θερμοκρασίας της αθηρωματικής πλάκας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, αν και δεν έχει συσχετισθεί με το βαθμό της στένωσης του αγγείου που προκαλεί η πλάκα. Έχει παρατηρηθεί μια αναντιστοιχία στις μετρήσεις της θερμοκρασίας μεταξύ των ex vivo και των in vivo μελετών. Στις ex vivo μελέτες έχουν καταγραφεί υψηλότερες τιμές θερμοκρασίας σε σχέση με τις in vivo μελέτες. Διαφορετικές μελέτες έδειξαν ότι οι in vivo μετρήσεις της θερμοκρασίας επηρεάζονται από τη στεφανιαία ροή (Christodoulous Stefanadis et al. 2004; Stefanadis et al. 2003). Ακόμα και σε ασθενείς με στηθάγχη προσπάθειας και ασήμαντες διαφορές θερμοκρασίας στη βασική μέτρηση της ένοχης αθηρωματικής πλάκας, μετά από πλήρη διακοπή της ροής παρατηρήθηκε αύξηση της θερμικής ετερογένειας κατά 60%. Οι

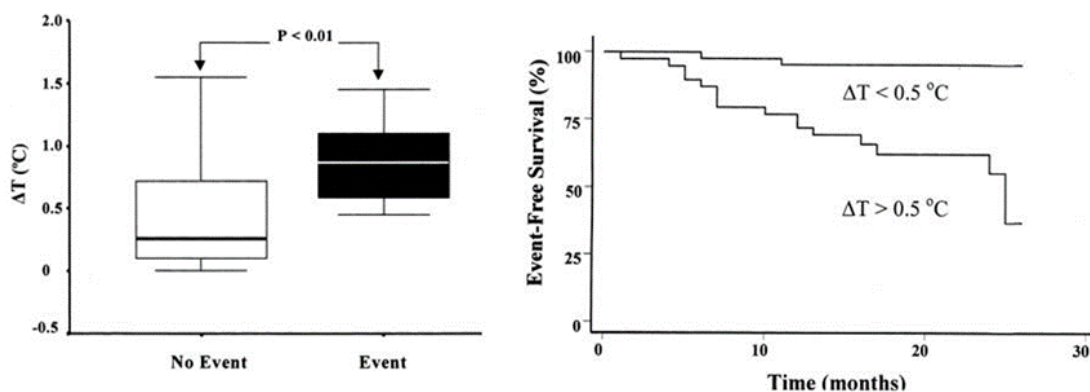
βλάβες χωρίς θερμική ετερογένεια κατά τη βασική μέτρηση παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση (76%) κατά τη διακοπή της ροής. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η στεφανιαία ροή έχει «ψυκτική επίδραση» στη θερμοκρασία της αθηρωματικής πλάκας, γεγονός που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της τοπικής παραγωγής θερμότητας (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Η «ψυκτική επίδραση» της ροής του αίματος. Στην αριστερή εικόνα φαίνεται η θερμομέτρηση με διάταση του μπαλονιού εγγύτερα της βλάβης. Στη δεξιά εικόνα φαίνεται η θερμοκρασία στο εγγύς της βλάβης (TDp) κατά τη διάταση και μετά τη διάταση του μπαλονιού. Η θερμοκρασία της βλάβης (TDI) πριν, κατά και μετά τη διάταση του μπαλονιού. Κατά τη διακοπή της ροής του αίματος παρατηρήθηκε αύξηση της μετρούμενης θερμοκρασίας. Τροποποιημένο από: (Stefanadis et al. 2003)

Η θερμογραφία ως προγνωστικός δείκτης

Η θερμοκρασία της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη μετά από επιτυχή παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία. Σε κλινική μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της αυξημένης τοπικής θερμοκρασίας της αθηρωματικής πλάκας στα κλινικά συμβάματα μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική (Εικόνα 10). (Stefanadis et al. 2001)



Εικόνα 10: Αριστερά: Ασθενείς με κλινικό σύμβαμα είχαν υψηλότερη θερμοκρασία ΔT . Δεξιά: Ασθενείς με θερμοκρασία $\Delta T > 0,5$ °C είχαν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με θερμοκρασία $\Delta T < 0,5$ °C. Τροποποιημένο από: (Stefanadis et al. 2001)

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με στηθάγχη προσπάθειας, ασταθή στηθάγχη και OEM. Η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ της αθηρωματικής πλάκας και του γεινιάζοντος υγιούς αγγειακού τοιχώματος παρουσίασε σταδιακή αύξηση από τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη σε εκείνους με OEM. Η διαφορά της θερμοκρασίας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με καρδιακά συμβάματα σε σχέση με του ασθενείς χωρίς καρδιακά συμβάματα. Επιπλέον, η διαφορά θερμοκρασίας ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης για μελλοντικά καρδιακά συμβάματα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Παρά την πρόοδο στο σχεδιασμό των θερμογραφικών καθετήρων, η θερμογραφία παραμένει μια επεμβατική μέθοδος αναγνώρισης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, δυσχεραίνοντας έτσι την ευρεία εφαρμογή της και δημιουργώντας την ανάγκη για την ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών ανίχνευσης της θερμικής ετερογένειας.

ΑΚΤΙΝΟΜΕΤΡΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ (Microwave Radiometry, MWR)

Μια μη επεμβατική μέθοδος ανίχνευσης της θερμοκρασίας των ιστών, η ακτινομετρία μικροκυμάτων (Microwave Radiometry, MR) εφαρμόζεται σε πειραματικό προς το παρόν επίπεδο και στην αθηρωματική νόσο. Αρχικά η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με κακοήθεια μαστού και σε ασθενείς με παθήσεις θυρεοειδούς. Τόσο οι βασικές αρχές της μεθόδου όσο και η αντίστοιχη συσκευή (RTM-01 RES) η οποία αναπτύχθηκε το 1997, είναι δημοσιευμένες. Επιγραμματικά, η ακτινομετρία μικροκυμάτων ανιχνεύει την εκπεμπόμενη από τους εσωτερικούς ιστούς ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε συχνότητες μικροκυμάτων και παρέχει ακριβή μέτρηση της θερμοκρασίας των εσωτερικών ιστών του ασθενούς. Η ένταση της ακτινοβολίας είναι ανάλογη της θερμοκρασίας του ιστού (Benetos et al. 2015; Toutouzas et al. 2011; Toutouzas, Drakopoulou, et al. 2012; Toutouzas, Grassos, et al. 2012; Toutouzas et al. 2013a; Zampeli et al. 2013)

Προκλινικές μελέτες με ακτινομετρία μικροκυμάτων

Η πρώτη εφαρμογή της MWR σε αθηρωματική νόσο έγινε στα πλαίσια ενός πειραματικού πρωτοκόλλου από την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ. Σκοπός του πρωτοκόλλου αυτού ήταν η συσχέτιση της θερμικής ετερογένειας των αθηρωματικών πλακών ενός αθηρωματικού μοντέλου, όπως αυτή καταγράφεται με την μέθοδο της ενδοαγγειακής θερμογραφίας (IVT), με τις αντίστοιχες τιμές από την μέθοδο της ακτινομετρίας μικροκυμάτων και τα ιστολογικά ευρήματα. Είκοσι τέσσερα κουνέλια Νεοζηλανδικής προέλευσης τυχαιοποιήθηκαν σε κανονική (n=12) ή πλούσια σε χοληστερόλη δίαιτα (n=12) για έξι (6) μήνες.

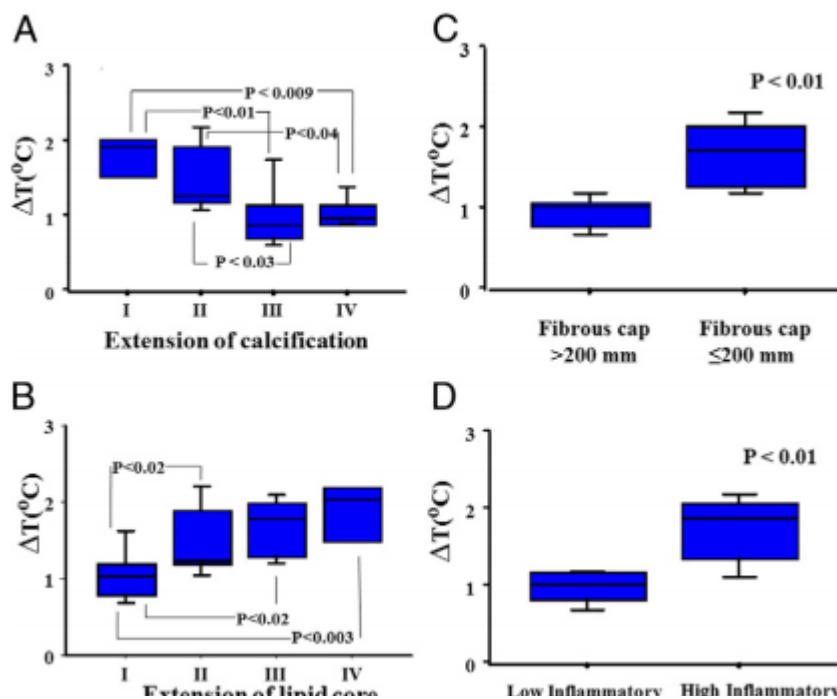
Ακολούθησε μέτρηση της θερμοκρασίας των κοιλιακών αορτών 1) επεμβατικά με IVT και 2) αναίμακτα με MWR. Όλες οι αορτές χωρίστηκαν σε 5 τμήματα βάσει της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας. Για κάθε τμήμα ορίστηκε η διαφορά θερμοκρασίας (ΔT) ως η διαφορά της θερμοκρασίας κάθε τμήματος από τη χαμηλότερη θερμοκρασία και των 5 τμημάτων. Όλα τα κουνέλια θανατώθηκαν μετά τη διαδικασία και οι αορτές εξαιρέθηκαν για ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση.

Από την εν λόγω μελέτη συνήχθη ότι η θερμική ετερογένεια των αθηρωματικών αορτικών τμημάτων μετρημένη και με τις δύο μεθόδους ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την θερμική ετερογένεια της ομάδας ελέγχου (MWR: $1,02 \pm 0,23^\circ\text{C}$ έναντι $0,21 \pm 0,09^\circ\text{C}$, $p < 0,001$, IVT: $0,19 \pm 0,03^\circ\text{C}$ έναντι $0,01 \pm 0,01^\circ\text{C}$, $p < 0,001$). Οι τιμές θερμικής ετερογένειας των δύο μεθόδων παρουσίασαν θετική συσχέτιση ($p < 0,001$, $R = 0,57$). Όλα τα αθηρωματικά τμήματα ήταν θετικά για φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ τα τμήματα της ομάδας ελέγχου ήταν αρνητικά. Επιπλέον, τα τμήματα με αυξημένη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων παρουσίαζαν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια σε σχέση με τα τμήματα με περιορισμένη συγκέντρωση ($p < 0,001$). (Toutouzas et al. 2011)

Κλινικές μελέτες με ακτινομετρία μικροκυμάτων

Η ανωτέρω προκλινική μελέτη απέδειξε ότι η ακτινομετρία μικροκυμάτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για την αναίμακτη μέτρηση της θερμοκρασίας σε αρτηριακά τοιχώματα, αντανακλώντας την τοπική φλεγμονώδη δραστηριότητα. Ακολούθως, αναπτύχθηκε κλινικό πρωτόκολλο διερεύνησης της συσχέτισης της θερμικής ετερογένειας των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών με τους αντίστοιχους υπερηχογραφικούς και ιστολογικούς δείκτες. (Toutouzas, Grassos, et al. 2012) Συμμετείχαν τριάντα τέσσερις ασθενείς με σοβαρή καρωτιδική νόσο και δεκαπέντε υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε αυξημένη θερμική ετερογένεια των καρωτίδων των

πασχόντων συγκριτικά με εκείνη των υγιών εθελοντών ($1,39^{\circ}\text{C}\pm 0,49^{\circ}\text{C}$ έναντι $0,23^{\circ}\text{C}\pm 0,01^{\circ}\text{C}$). Οι λιπώδεις, ετερογενείς και με ανώμαλη επιφάνεια αθηρωματικές πλάκες εμφάνιζαν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια συγκριτικά αντίστοιχα με τις ασβεστωμένες, ομοιογενείς και με ομαλή επιφάνεια πλάκες ($p<0,01$, εικόνα 11). Από την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση παρατηρήθηκε ότι ο μεγάλος λιπώδης πυρήνας, η λεπτή ινώδης κάψα, η αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών κυττάρων και η αυξημένη έκφραση CD34 αποτέλεσαν χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας, τα οποία σχετίζονταν με αυξημένη θερμική ετερογένεια.



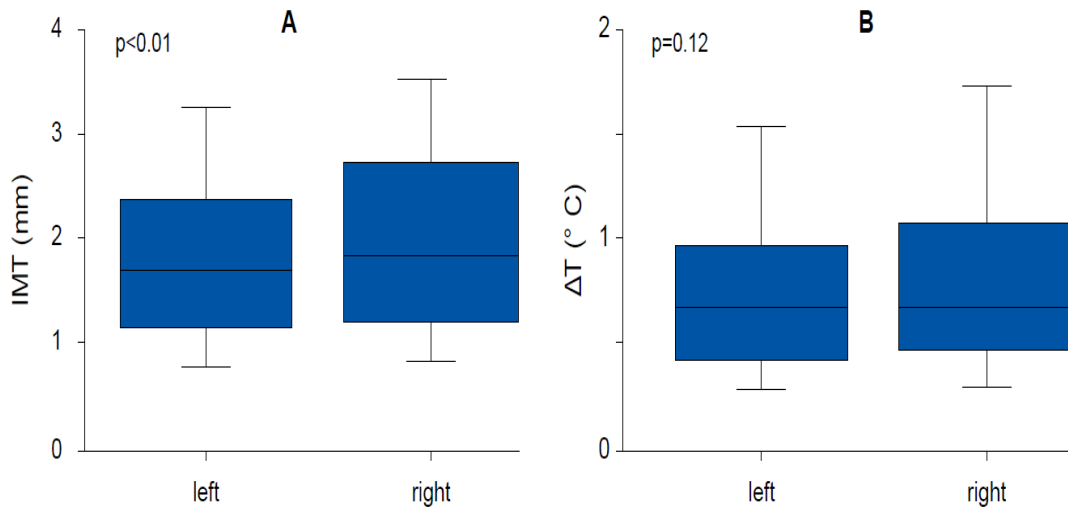
Εικόνα 11: Διαφορά θερμοκρασίας στις αθηρωματικές πλάκες με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Οι αθηρωματικές πλάκες με μειωμένη ασβέστωση (A), αυξημένο λιπώδη πυρήνα (B), λεπτή ινώδη κάψα ($\leq 200 \mu\text{m}$) (C) και φλεγμονώδες περιεχόμενο (D) είχαν αυξημένη διαφορά θερμοκρασίας ($p<0,01$ για όλες τις μετρήσεις. Τροποποιημένο από: (Toutouzas, Grassos, et al. 2012)

Σε επόμενη μελέτη παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της θερμικής ετερογένειας των αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων με άλλο ένα χαρακτηριστικό της ευάλωτης

αθηρωματικής πλάκας, τη νεοαγγείωση, σε αθηρωματικές αλλοιώσεις οι οποίες προκαλούν ενδιάμεσες στενώσεις ($\leq 80\%$) στις καρωτίδες. (Toutouzas, Drakopoulou, et al. 2012) Μελετήθηκαν με υπερηχογραφία αντίθεσης και με MWR οι καρωτίδες σαράντα οκτώ (48) διαδοχικών ασθενών με στεφανιαία νόσο και αθηρωματική νόσο τουλάχιστον μίας καρωτίδας (πάχος μέσου-έσω χιτώνα, $IMT \geq 1,2mm$).

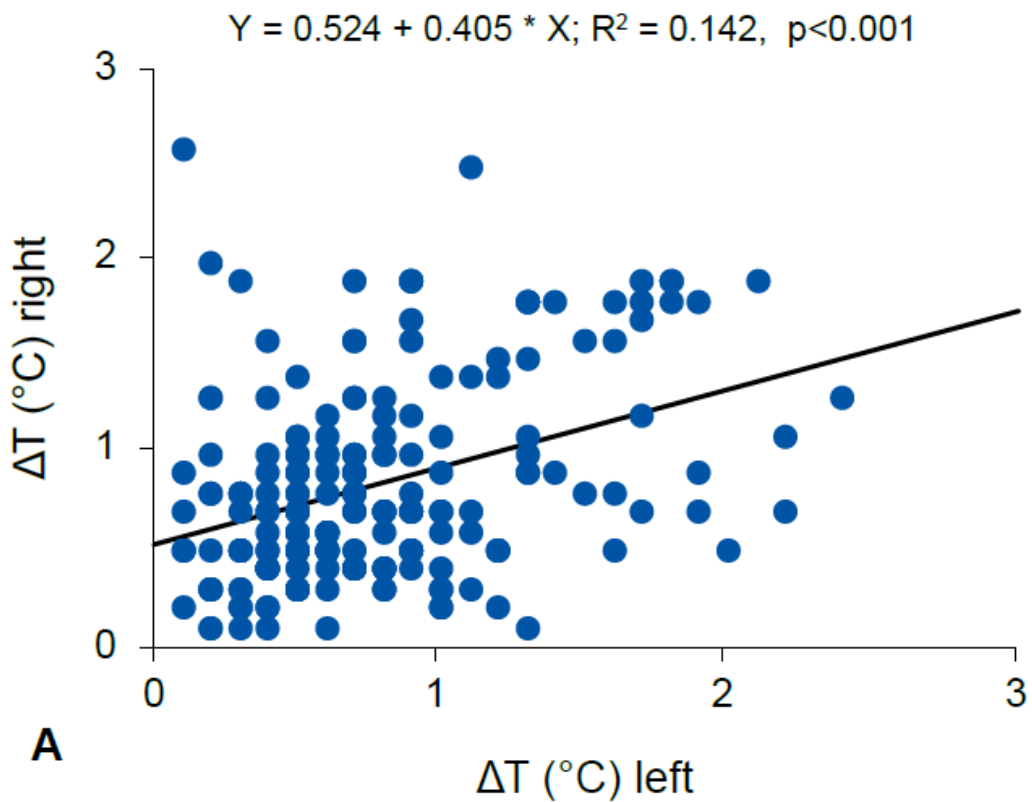
Η μελέτη ανέδειξε αυξημένη θερμική ετερογένεια και αυξημένη νεοαγγείωση σε λιπώδεις, ετερογενείς και με ανώμαλη επιφάνεια αθηρωματικές βλάβες ($p < 0,01$). Η θερμική ετερογένεια, μάλιστα, εμφάνιζε θετική συσχέτιση με την ενίσχυση σήματος ($p < 0,001$) αναδεικνύοντας έτσι τη σημασία των δύο χαρακτηριστικών της φλεγμονής, της θερμοκρασίας και της νεοαγγείωσης, σε ευάλωτες, σύμφωνα με υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, πλάκες καρωτίδων.

Σε άλλη μελέτη (Benetos et al. 2015) 200 ασθενών με σημαντική στεφανιαία νόσο (στένωση $\geq 50\%$ σε ένα τουλάχιστον επικαρδιακό στεφανιαίο αγγείο στο στεφανιογραφικό έλεγχο) μελετήθηκε η συσχέτιση της θερμικής ετερογένειας μεταξύ των δύο καρωτίδων του κάθε ασθενούς, όπως αυτή εκτιμάται από την MWR. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων και μέτρηση της θερμοκρασίας των καρωτίδων με το MWR. Το μέσο IMT των δεξιών καρωτίδων ήταν μεγαλύτερο του μέσου IMT των αριστερών καρωτίδων. (2.16 ± 1.20 vs. 1.93 ± 0.94 mm, $p < 0.01$). (Εικόνα 12) Το μέσο ΔT ήταν παρόμοιο μεταξύ αριστερών και δεξιών καρωτίδων ($0,78 \pm 0,48$ έναντι $0,84 \pm 0,52^\circ C$, $p = 0,12$). (Εικόνα 12)



Εικόνα 12: Διαφορές IMT και ΔT μεταξύ δεξιών και αριστερών καρωτίδων σε ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο. Τροποποιημένο από: (Benetos et al. 2015)

Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση των τιμών ΔT μεταξύ αριστερών και δεξιών καρωτίδων ($p < 0,001$, $R = 0,38$). (Εικόνα 13)

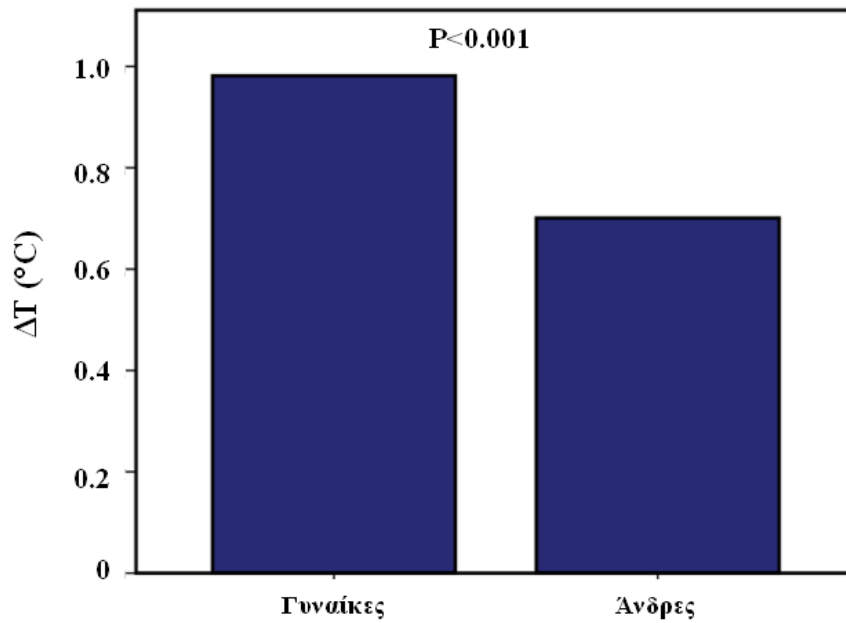


Εικόνα 13 : Συσχέτιση ΔT μεταξύ δεξιάς και αριστερής καρωτίδας σε ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο. Τροποποιημένο από: (Benetos et al. 2015)

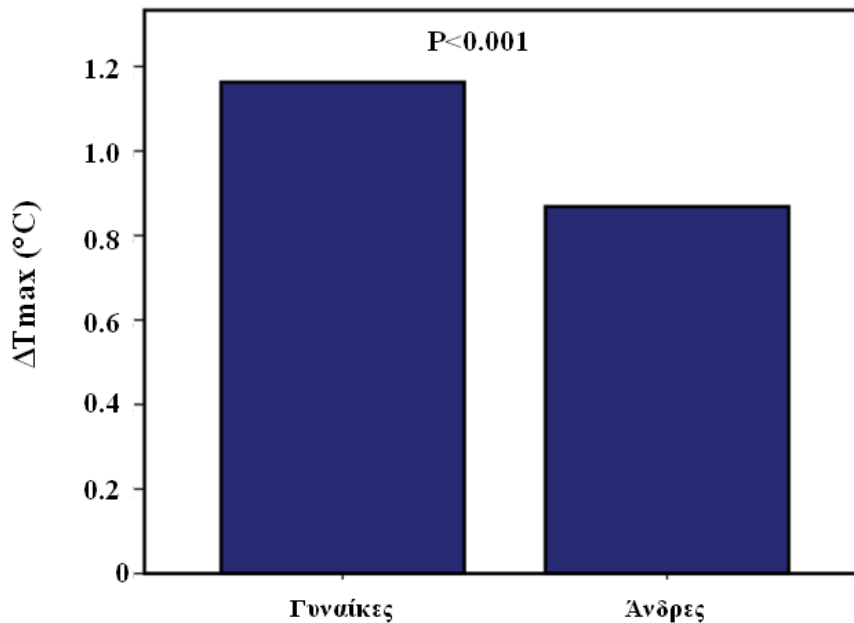
Η έκταση της στεφανιαίας νόσου, οι υψηλές τιμές ΔT και η θεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ανεδείχθησαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της παρουσίας καρωτιδικών πλακών αμφοτερόπλευρα. Επιπρόσθετα, το άρρεν φύλο, η παρουσία καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών άμφω, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση βρέθηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες υψηλών τιμών ΔT άμφω.

Οι γυναίκες φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια στις καρωτίδες μεταξύ των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Σε πρόσφατη κλινική μελέτη 364 ασθενών (Benetos et al. 2016) με στεφανιαία νόσο φάνηκε ότι: α) οι καρωτίδες των γυναικών εμφανίζουν παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά με αυτές των ανδρών, β) οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερη θερμική ετερογένεια και, πιθανώς, πιο έντονη φλεγμονή στις καρωτίδες τους και γ) το γυναικείο φύλο σχετίζεται ανεξάρτητα με την παρουσία υψηλής φλεγμονής στις καρωτίδες.

Αναλυτικότερα, οι τιμές ΔT των καρωτίδων των γυναικών ήταν υψηλότερες, τόσο στην ανάλυση σε επίπεδο αγγείου όσο και στην ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς ($0,98 \pm 0,51$ έναντι $0,70 \pm 0,43^\circ\text{C}$, $p < 0,001$ και $1,16 \pm 0,48$ έναντι $0,87 \pm 0,45^\circ\text{C}$ αντίστοιχα, εικόνες 14 και 15). Αντίθετα, δεν υπήρχαν διαφορές στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των καρωτίδων μεταξύ των δύο φύλων. Μετά από πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, η συσχέτιση του φύλου με το ΔT_{max} ήταν στατιστικά σημαντική ($\beta = 0.20$, 95% CI = 0.16-0.43, $p < 0,001$). Επίσης, μετά από πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση το φύλο σχετιζόταν με την παρουσία υψηλού ΔT άμφω (OR = 2,78, 95% CI = 1,42-5,45, $p = 0,001$).



Εικόνα 14: Αποτελέσματα θερμογραφικών μετρήσεων. Ανάλυση σε επίπεδο αγγείου. Οι καροτίδες των γυναικών εμφάνιζαν υψηλότερη θερμική ετερογένεια. Τροποποιημένο από: (Benetos et al. 2016)



Εικόνα 15: Αποτελέσματα θερμογραφικών μετρήσεων. Ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς. Οι γυναίκες εμφάνιζαν υψηλότερες μέγιστες τιμές θερμικής ετερογένειας (ΔT_{max}) στις καρωτίδες τους. Τροποποιημένο από: (Benetos et al. 2016)

Η ακτινομετρία μικροκυμάτων ως προγνωστικός δείκτης

Α) Για στεφανιαία νόσο

Πρόσφατη κλινική μελέτη ανέδειξε την προβλεπτική αξία της MWR στην ύπαρξη σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, σε 287 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο το μοντέλο με τους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τις μετρήσεις από τη MWR εμφάνιζε την ίδια προβλεπτική αξία (ισοδύναμο c-statistic) με το μοντέλο που περιελάμβανε τους παράγοντες κινδύνου και μετρήσεις από το υπερηχογράφημα καρωτίδων για την ύπαρξη σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Μάλιστα, η MWR εμφάνιζε ανώτερη προβλεπτική αξία για την ύπαρξη πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου (πίνακας 4). (Toutouzas et al. 2013)

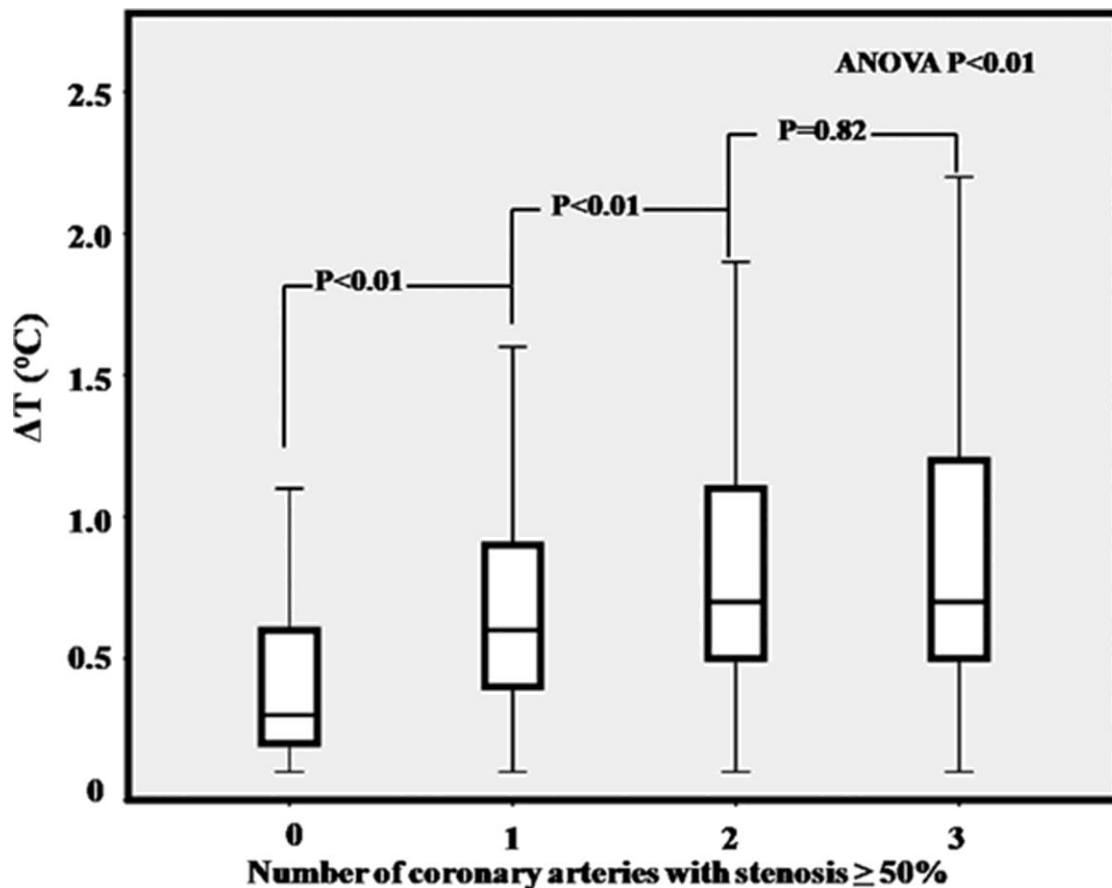
Μοντέλο ΣΝ	C-statistic	95% CI	p-value	NRI	95% CI
IMTmax	0,880*	0,820-0,941	<0,01	0,721	0,022-0,973
ΔTmax	0,880*	0,818-0,941	<0,01	0,546	0,204-1,106
IMTmax+ΔTmax	0,882	0,819-0,945	<0,01	0,797	0,285-1,156
Πολυαγγειακή ΣΝ					
IMTmax	0,730 [†]	0,672-0,788	<0,01	0,422	0,043-0,604
ΔTmax	0,716 [†]	0,657-0,775	<0,01	0,577	0,254-0,726

Πίνακας 4: Τιμές c-statistic και NRI (Net Reclassification Improvement), όταν κάθε μεταβλητή προστεθεί σε ένα βασικό μοντέλο βασισμένο σε παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Τροποποιημένο από: (Toutouzas et al. 2013a)

* p για σύγκριση: 0,96

[†]p για σύγκριση: 0,47

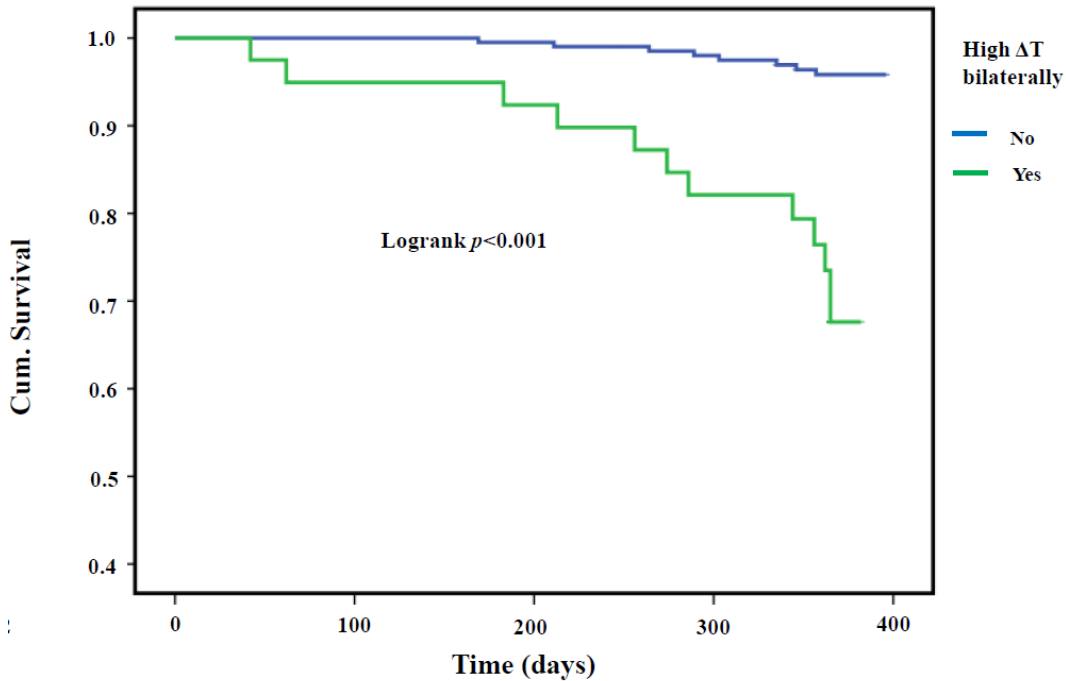
Παράλληλα, η φλεγμονή των καρωτίδων αύξανε ανάλογα με την έκταση της στεφανιαίας νόσου (εικόνα 16).



Εικόνα 16: Τιμές ΔΤ ανάλογα με τον αριθμό των στεφανιαίων αγγείων με σημαντική στένωση. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο τριών αγγείων εμφάνιζαν τις μεγαλύτερες τιμές ΔΤ. Τροποποιημένο από: (Toutouzas et al. 2013a)

Σε άλλη μελέτη 250 ασθενών με ΣΝ από τρία διαφορετικά κέντρα (Toutouzas et al. 2017) ένα έτος μετά την εισαγωγή στη μελέτη κατεγράφησαν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου ή επαναγγείωση) στο 30% των ασθενών με υψηλή αμφοτερόπλευρα τιμή καρωτιδικής ΔΤ έναντι μόλις 3.8% στους υπόλοιπους ασθενείς ($p < 0.001$). Η αμφοτερόπλευρη υψηλή θερμική ετερογένεια συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα μετά ένα έτος παρακολούθησης. (HR=6.32, 95% CI 2.42-16.53, $p < 0.001$). Στις καμπύλες Kaplan-Meier, οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη υψηλή τιμή ΔΤ παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα συμβάντων, συγκριτικά με ασθενείς που δεν είχαν υψηλές τιμές

ΔΤ. (log rank $p < 0.001$). (Εικόνα 17)



Εικόνα 17: Συγκεντρωτικές καμπύλες επιβίωσης ενός έτους Kaplan Meier, διαστρωματωμένες βάσει της παρουσίας υψηλής τιμής ΔΤ και στις δύο καρωτίδες. Τροποποιημένο από: (Toutouzas et al. 2017)

Η προσθήκη της παραμέτρου ΔΤ στο βασικό προγνωστικό μοντέλο (κλασικοί παράγοντες κινδύνου και αριθμός στεφανιαίων αρτηριών με σημαντική στένωση) αυξάνει την προγνωστική του ισχύ (c-statistic αύξηση από 0.744 σε 0.845, pdif = 0.05) (Πίνακας 5).

Μοντέλο	C-statistic	95% CI	p value
ΠΚ+ΕΣΝ	0.744*†	0.630-0.859	<0.001
ΠΚ+ΕΣΝ+ΠΠ	0.788*	0.694-0.882	<0.001

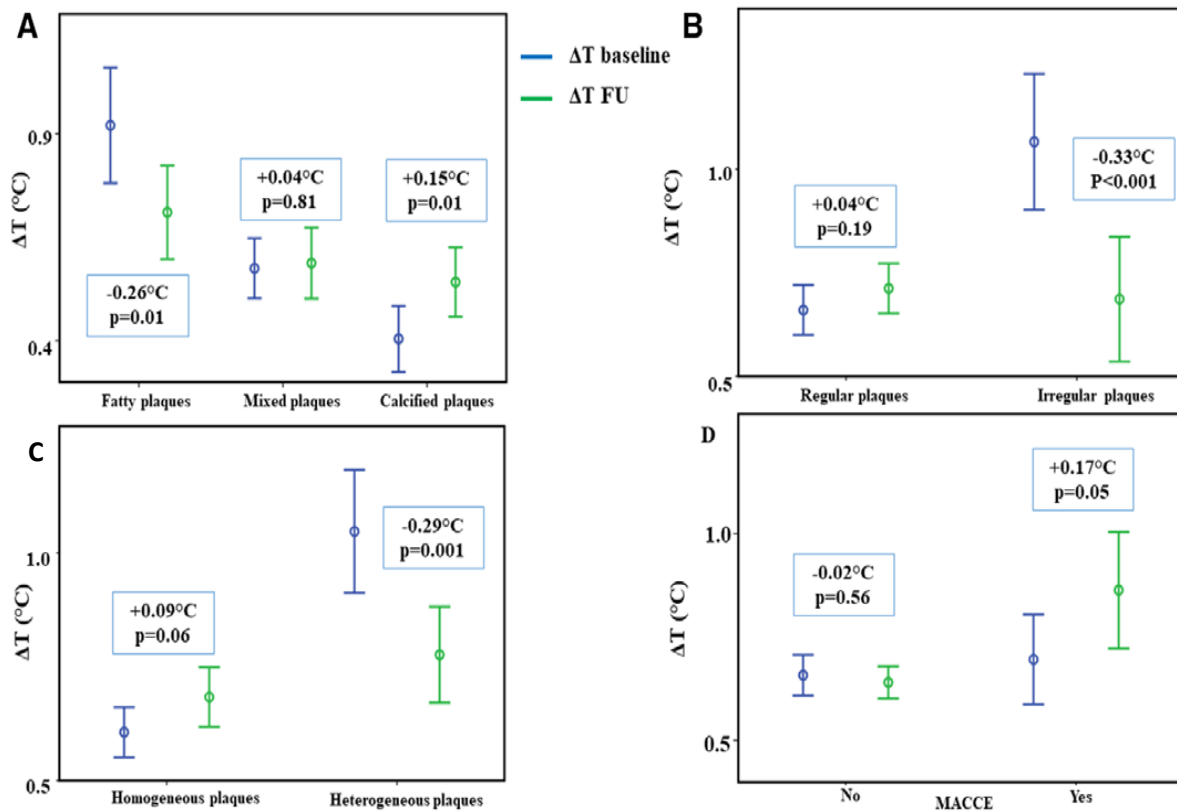
ΠΚ+ΕΣΝ+ΔΤ	0.845 [†]	0.765-0.925	<0.001
-----------	--------------------	-------------	--------

Πίνακας 5: Τιμές c-statistic όταν κάθε μεταβλητή (πάχος πλάκας-ΠΠ ή μέγιστη διαφορά θερμοκρασίας-ΔΤ), προστεθεί σε ένα βασικό μοντέλο βασισμένο σε παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ΠΚ) και την έκταση της στεφανιαίας νόσου (ΕΣΝ) Τροποποιημένο από: (Toutouzas et al. 2017)

*p για σύγκριση

† p για σύγκριση

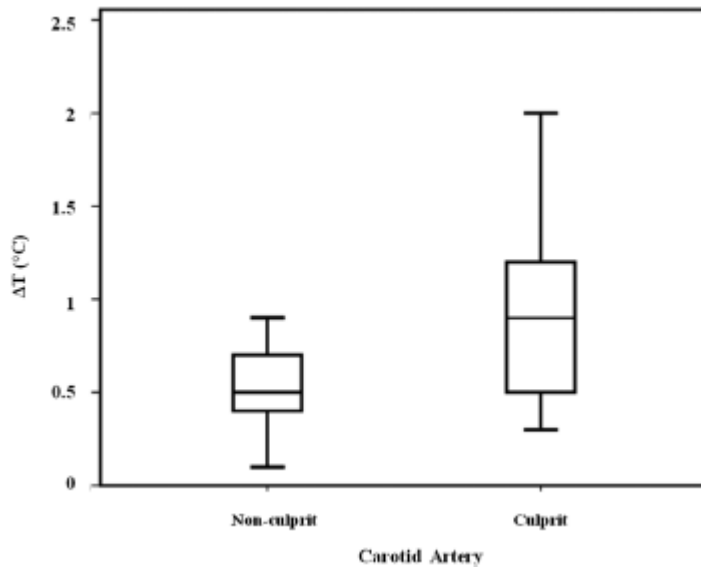
Σε πρόσφατη μελέτη (Toutouzas et al. 2018) σε 300 ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο από τρία τεταρτοβάθμια κέντρα με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 2 έτη εδείχθη ότι οι ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες παρουσίασαν μικρότερη θερμική ετερογένεια μετά 2 έτη και ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά το διάστημα της παρακολούθησης παρουσίασαν αύξηση της θερμοκρασίας των καρωτίδων. Ειδικότερα, οι ηχογενείς καρωτιδικές πλάκες (λιπώδεις) εμφάνισαν μείωση της μέσης τιμής ΔΤ στα 2 έτη ($-0.26 \pm 0.58^{\circ}\text{C}$, $p=0.01$). Παρομοίως, οι καρωτιδικές πλάκες με ανώμαλη επιφάνεια παρουσίασαν μείωση στις τιμές ΔΤ ($-0.33 \pm 0.47^{\circ}\text{C}$, $p<0.001$) όπως και οι ετερογενείς ($-0.29 \pm 0.56^{\circ}\text{C}$, $p=0.001$). Μετά 2 έτη παρακολούθησης οι ασθενείς με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα παρουσίασαν μια τάση αύξησης της καρωτιδικής ΔΤ (αρχική τιμή ΔΤ έναντι τελικής τιμής ΔΤ, 0.70 ± 0.39 versus $0.86 \pm 0.51^{\circ}\text{C}$; μέση διαφορά, $0.17 \pm 0.59^{\circ}\text{C}$; $P=0.05$; Εικόνα). Αντιθέτως, οι τιμές ΔΤ των καρωτίδων ασθενών χωρίς εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν είχαν σημαντική διαφοροποίηση στα 2 έτη (αρχική τιμή ΔΤ versus τελικής τιμής ΔΤ, 0.66 ± 0.39 versus $0.64 \pm 0.31^{\circ}\text{C}$; μέση διαφορά, -0.02 ± 0.47 ; $P=0.56$). Επιπλέον, η τελική τιμή ΔΤ των ασθενών με νέο καρδιαγγειακό σύμβαμα στη διαιτία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την τιμή ΔΤ των ασθενών που δεν είχαν καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά τη διαιτή παρακολούθηση. ($P=0.003$).



Εικόνα 18: Μεταβολή των τιμών ΔT των καρωτίδων στα 2 έτη αναλόγως του τύπου της πλάκας (A), της μορφής της επιφάνειάς της (B) της ομοιογένειας της πλάκας (C) και της επίπτωσης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (D). Τροποποιημένο από: (Toutouzas et al. 2018)

B) Για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)

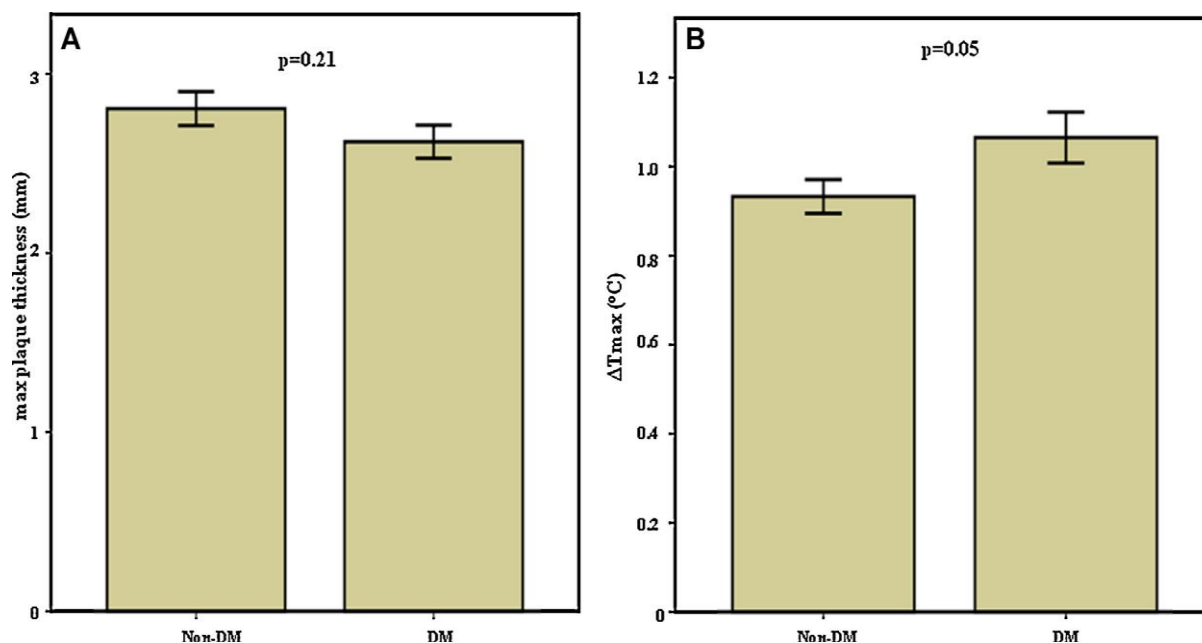
Σε άλλη πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με πρόσφατο αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ (Toutouzas, Benetos, Drakoroulou, et al. 2015) διερευνήθηκε αν οι ένοχες καρωτίδες εμφανίζουν υψηλότερες θερμοκρασίες. Ειδικότερα, μελετήθηκαν 50 ασθενείς με αμφοτερόπλευρες καρωτιδικές πλάκες, με πρόσφατο μη καρδιοεμβολικό πρόσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας ΑΕΕ εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων με υπερηχογράφημα καρωτίδων και MWR. Οι ένοχες καρωτίδες εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές ΔT σε σχέση με τις αντίπλευρες τόσο στην ανάλυση σε επίπεδο αγγείου όσο και σε επίπεδο ασθενούς (0.93 ± 0.58 έναντι $0.58 \pm 0.35^\circ\text{C}$, $p < 0,001$ και 0.98 ± 0.59 versus $0.52 \pm 0.26^\circ\text{C}$, $p < 0,001$, αντίστοιχα). (Εικόνα 19)



Εικόνα 19: Θερμοκρασία ένοχης και μη ένοχης καρωτίδας σε ασθενείς με πρόσφατο αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ. Τροποποιημένο από: (Toutouzas, Benetos, Drakopoulou, et al. 2015)

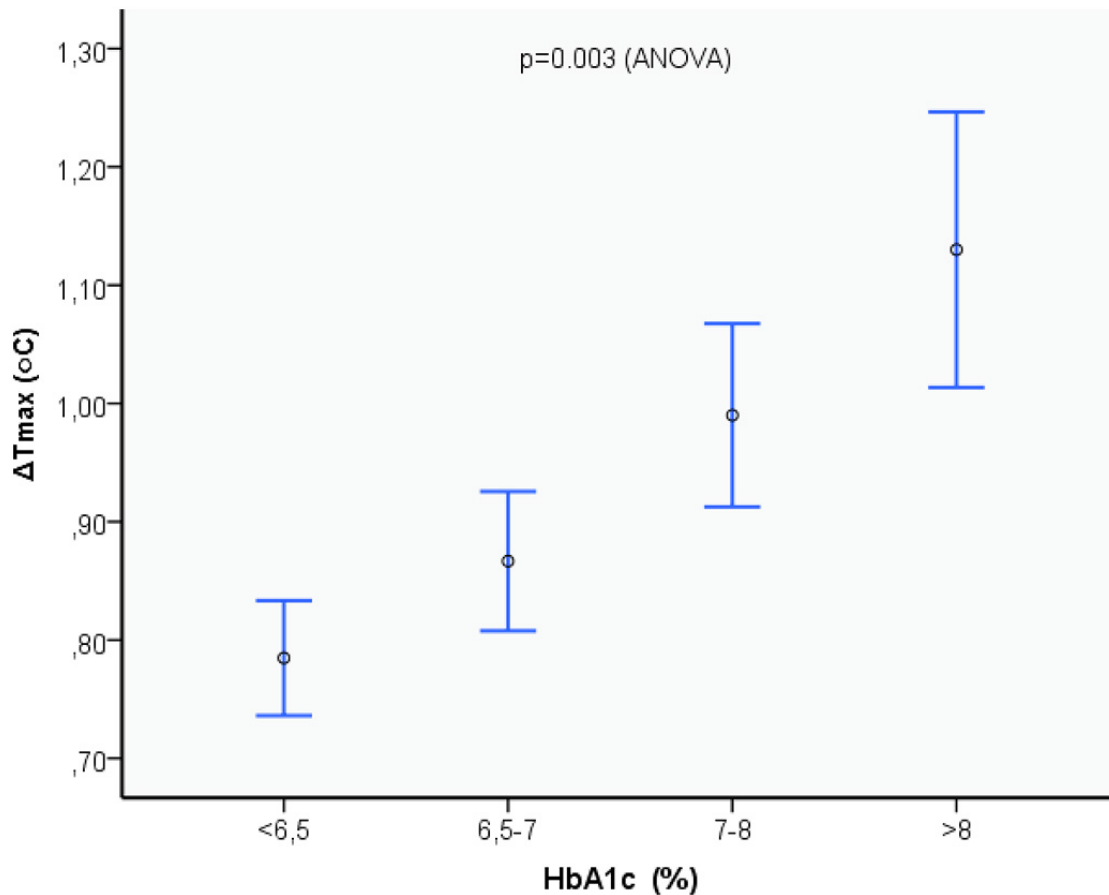
Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι τιμές ΔT προέβλεπαν ανεξάρτητα την ένοχη καρωτίδα. Η προσθήκη της μεταβλητής ΔT σε προβλεπτικά μοντέλα που βασίζονταν σε υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά αύξησε την προβλεπτική αξία του μοντέλου σημαντικά (c-statistic 0.691 έναντι 0.768, $p=0.05$).

Δύο πρόσφατες κλινικές μελέτες επίσης με την ακτινομετρία μικροκυμάτων ανέδειξαν τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα φλεγμονής των καρωτίδων. (K. Toutouzas et al. 2014; Tzani et al. 2018) Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη, σε δείγμα 352 ασθενών με στεφανιαία νόσο, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφάνιζαν υψηλότερη φλεγμονή στις καρωτίδες τους σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των καρωτίδων τους (εικόνα 20). Μάλιστα, ο σακχαρώδης διαβήτης βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας υψηλών τιμών ΔT και στις δύο καρωτίδες (OR: 1,96, 95% CI:1,01–3,81; $p=0,05$).



Εικόνα 20: Α: Το μέγιστο πάχος αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων δεν διέφερε μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΣΔ. Β: Οι ασθενείς με ΣΔ εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές ΔΤ στις καρωτίδες τους σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Τροποποιημένο από: (Κ. Toutouzas et al. 2014)

Στη δεύτερη, σε δείγμα 112 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο εκ των οποίων οι 74 με ΣΔ διεπιστώθη ότι οι ασθενείς με ΣΔ παρουσίασαν υψηλότερες τιμές ΔTmax σε σχέση με τους μη διαβητικούς (0.91 ± 0.29 vs 0.71 ± 0.25 °C, $p < 0.001$). Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θερμική ετερογένεια των καρωτίδων (HbA1c: <6.5 : 0.78 ± 0.23 , HbA1c: $6.5-7$: 0.87 ± 0.24 , HbA1c: $7-8$: 0.99 ± 0.30 , HbA1c: >8 : 1.15 ± 0.35 °C, $p = 0.003$). (Εικόνα 21)



Εικόνα 21: Τιμές Hba1c και θερμική ετερογένεια των καρωτίδων thermal heterogeneity of carotid arteries. Τροποποιημένο από: (Tzani et al. 2018)

Τιμές $\Delta T_{max} \geq 0.9$ αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επαναγγείωσης σε ασθενείς με ΣΔ (odds ratio 3.29, 95% CI: 1.07-10.16; $p = 0.039$) μετά προσαρμογή για φύλο, ηλικία, και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΣΝ.

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 6) συνοψίζονται οι κλινικές μελέτες με ακτινομετρία μικροκυμάτων στις καρωτίδες.

Μελέτη	N	Αποτέλεσμα
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή και σε ομάδα ελέγχου (Toutouzas et al 2012)	49	Υψηλότερη ΔΤ στις καρωτίδες με αθηρώματα ($p < 0,01$). Υψηλότερη ΔΤ σε λιπώδεις πλάκες, πλάκες με εξελκωμένη επιφάνεια και ετερογενείς πλάκες ($p < 0,01$). Υψηλότερη ΔΤ σε πλάκες με λεπτή ινώδη κάψα και αυξημένη έκφραση των CD3, CD68 και αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) ($p < 0,01$).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και μη σημαντική καρωτιδική νόσο (Toutouzas et al 2012)	48	Η ενίσχυση της αντίθεσης (CE,%), υπερηχογραφικός δείκτης νεοαγγείωσης της αθηρωματικής πλάκας βρέθηκε υψηλότερη σε λιπώδεις, ετερογενείς πλάκες και πλάκες με ανώμαλη επιφάνεια ($p < 0,01$). Καλή συσχέτιση μεταξύ ΔΤ και CE ($R = 0,60, p < 0,001$).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία (Toutouzas et al 2013)	287	Η τιμή ΔΤ αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την παρουσία και την έκταση της στεφανιαίας νόσου.
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο +/- ΣΔ (Toutouzas et al 2014)	300	Παρόμοιο πάχος καρωτιδικής πλάκας μεταξύ των ασθενών με ΣΔ και χωρίς ΣΔ. Υψηλότερη τιμή ΔΤ στις καρωτίδες των ασθενών με ΣΔ. Ο ΣΔ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης υψηλής ΔΤ τόσο στη μονήρη καρωτιδική νόσο όσο και στην αμφοτερόπλευρη καρωτιδική νόσο ($p = 0,03$ και $p = 0,05$, αντίστοιχα).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ (Toutouzas et al 2015)	50	Υψηλότερη ΔΤ στην καρωτίδα με την ένοχη βλάβη σε σύγκριση με την αντίπλευρη καρωτίδα (0.93 ± 0.58 vs 0.58 ± 0.35 °C; $p < 0.001$). Η προσθήκη της παραμέτρου ΔΤ σε μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου που βασίζεται μόνο στα χαρακτηριστικά της πλάκας υπερήχων αύξησε σημαντικά την προγνωστική ακρίβεια του μοντέλου ($pdif = 0,05$).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με σημαντική	200	Παρόμοιες τιμές ΔΤ μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς καρωτίδας ($p = 0,12$). Η έκταση της ΣΝ, η υψηλή ΔΤ και η θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

στεφανιαία νόσο (Benetos et al 2015)		ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης για την παρουσία αμφοτερόπλευρα καρωτιδικών πλακών.
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Benetos et al 2016)	364	Το μέγιστο πάχος της πλάκας και το cIMT ήταν παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών ($p = 0,96$). Οι καρωτίδες των γυναικών είχαν υψηλότερες τιμές ΔΤ ($p < 0,001$). Το γυναικείο φύλο συνδέθηκε ανεξάρτητα με την αμφοτερόπλευρη καρωτιδική υψηλή ΔΤ, μετά προσαρμογή σε πιθανές μεταβλητές ($p = 0.003$).
Πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Toutouzas et al 2017)	250	Τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα εμφανίστηκαν στο 30% των ασθενών που είχαν αμφοτερόπλευρα υψηλή ΔΤ έναντι 3,8% στους υπόλοιπους ασθενείς ($p < 0,001$). Η αμφοτερόπλευρα υψηλή ΔΤ ήταν ανεξάρτητα συνδεδεμένη με αυξημένο ποσοστό μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά ένα έτος παρακολούθησης ($p < 0,001$). Η προσθήκη της ΔΤ σε ένα βασικό μοντέλο πρόγνωσης καρδιαγγειακού κινδύνου (κλασικοί παράγοντες κινδύνου και αριθμός στεφανιαίων αρτηριών με σημαντική στένωση) αύξησε σημαντικά την προγνωστική αξία του μοντέλου ($pdif = 0.05$)
Πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Toutouzas et al 2018)	300	Οι ευάλωτες καρωτιδικές πλάκες παρουσίασαν μικρότερη θερμική ετερογένεια μετά 2 έτη παρακολούθησης. Οι ασθενείς που εμφάνισαν καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά το διάστημα της παρακολούθησης παρουσίασαν αύξηση της θερμοκρασίας των καρωτίδων ($p=0.05$).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο +/- ΣΔ (Tzani et al 2018)	112	Οι ασθενείς με ΣΔ παρουσίασαν υψηλότερες τιμές ΔΤ σε σχέση με τους μη διαβητικούς ($p < 0.001$). Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θερμική ετερογένεια των καρωτίδων ($p = 0.003$). Τιμές $\Delta T \geq 0.9$ αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επαναγγείωσης σε ασθενείς με ΣΔ (odds ratio 3.29, $p = 0.039$) μετά προσαρμογή για φύλο, ηλικία, και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΣΝ.

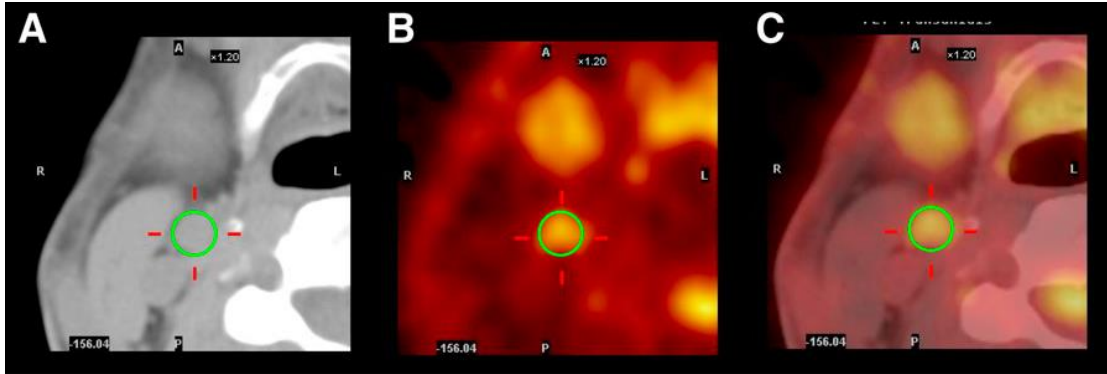
Πίνακας 6: Κλινικές μελέτες ακτινομετρίας μικροκυμάτων σε καρωτίδες

ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΚΗ/ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (PET/CT)

Η ευρύτερα μελετημένη μέθοδος ανίχνευσης των φλεγμονωδών διαδικασιών στις καρωτιδικές πλάκες είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Από τις αρχές του εικοστού πρώτου αιώνα η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται στη διάγνωση, σταδιοποίηση, πρόγνωση και εκτίμηση θεραπειών στην ογκολογία (Rohren, Turkington, and Coleman 2004), στην εκτίμηση της αιμάτωσης και της βιωσιμότητας μυοκαρδίου στην καρδιολογία (Sheikine and Di Carli 2008), και στην ανίχνευση της φλεγμονής και των φλεγμονωδών διαδικασιών (Bleeker-Rovers et al. 2008; Meller, Sahlmann, and Scheel 2007). Ωστόσο, πιο πρόσφατα η απεικόνιση με PET έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αθηροσκλήρωσης και των καρδιακών βαλβίδων (Chin et al. 2015). Η εφαρμογή της PET στην ανίχνευση της φλεγμονής στην αθηρωματική νόσο είναι ιδιαίτερα ελκυστική λόγω της δυνατότητας ποσοτικών μετρήσεων βιοχημικών και φυσιολογικών διεργασιών *in vivo*, σε αντίθεση με απεικονιστικές μεθόδους, όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία.

Η PET ωστόσο έχει περιορισμένη χωρική διακριτική ικανότητα (3-4mm). Επιπλέον, η ποιότητα της εικόνας του PET καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την εξασθένηση του σήματος από αλληλεπιδράσεις εξαύλωσης (annihilation) φωτονίων στους ιστούς (Compton scatter). Εκτός αυτών, κατά τη διάρκεια της 3D ανακατασκευής των εικόνων, οι διορθώσεις εφαρμόζονται επίσης για την αντιμετώπιση του νεκρού χρόνου και των τυχαίων συμπτώσεων. Ως εκ τούτου απαιτεί συνεκτίμηση με CT ή MR για τον προσδιορισμό της πρόσληψης FDG σε σχέση με τις υποκείμενες ανατομικές δομές. Ο ποζιτρονικός αξονικός τομογράφος (PET/CT) παρέχει εικόνες υψηλής ποιότητας συνδυάζοντας την ανατομική πληροφορία που παρέχει η CT με την πληροφορία για τη

μεταβολική δραστηριότητα των μελετώμενων ιστών και οργάνων από το PET. (Εικόνα 22) Σήμερα, περίπου 70% των μονάδων PET αποτελούν τμήμα PET/CT.



Εικόνα 22: Παράδειγμα ανάλυσης εγκάρσιας εικόνας δεξιάς καρωτίδας με CT (A), PET (B), και PET/CT (C). Πηγή: (Rudd et al. 2008)

Τεχνικές παράμετροι αγγειακής απεικόνισης με PET/CT

Προετοιμασία ασθενούς

Ο κύριος στόχος της επαρκούς προετοιμασίας του ασθενούς είναι η μείωση της φυσιολογικής πρόσληψης του ιχνηθέτη σε φυσιολογικούς ιστούς (μυοκάρδιο, σκελετικός μυς, ουροποιητικό σύστημα και καφέ λιπώδης ιστός) διατηρώντας παράλληλα την πρόσληψη σε πάσχοντες ιστούς και όργανα. Οι ασθενείς ενημερώνονται να μείνουν νηστικοί για τουλάχιστον 6 ώρες πριν από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, παρόλο που επιτρέπεται η λήψη μη θερμιδογόνων ποτών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (Jamar et al. 2013). Επιπλέον, πρέπει να αποφεύγεται η έντονη σωματική δραστηριότητα εντός 24 ωρών πριν από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Κατά τη στιγμή και μετά τη χορήγηση του ιχνηθέτη, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμείνουν σε χαλαρή κατάσταση σε ένα δωμάτιο ελεγχόμενης θερμοκρασίας (20-22 ° C [68-71.6 ° F])

για να ελαχιστοποιήσουν τη φυσιολογική πρόσληψη στους μυς και τον φαιό λιπώδη ιστό (van Marken Lichtenbelt et al. 2009). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πρόσληψη φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG) στο φαιό λιπώδη ιστό μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση β αναστολέων, π.χ. από του στόματος χορήγηση 20 mg προπρανολόλης 1 ώρα πριν από την ένεση ραδιοφαρμάκου (Parysow et al. 2007). Πριν από την τοποθέτηση στο εξεταστικό τραπέζι, οι ασθενείς καλούνται να ουρήσουν.

Επίπεδα γλυκόζης ορού πριν από τη χορήγηση FDG

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η πρόσληψη FDG μειώνεται αν τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό υπερβαίνουν τα 126 mg / dL (Bucerius et al. 2014; Rabkin, Israel, and Keidar 2010; Zhuang et al. 2001). Η ταχεία και αποτελεσματική διαφυγή του FDG σε όργανα με υψηλή πυκνότητα υποδοχέων ινσουλίνης (π.χ. σκελετικοί και καρδιακοί μυς), έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση της βιοκατανομής της FDG και την υποβέλτιστη ποιότητα εικόνας (Wahl, Henry, and Ethier 1992).

Γενικά, θεωρείται σημαντική η μείωση της γλυκόζης του αίματος στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Βάσει πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών (Bucerius et al. 2016) προτείνεται τιμή γλυκόζης πριν τη χορήγηση ιχνηθέτη μικρότερη από 130 mg/dl για μια ιδεώδη αγγειακή απεικόνιση με PET. Στους ασθενείς των οποίων αυτά τα επίπεδα γλυκόζης ορού πριν την απεικόνιση δεν μπορούν να επιτευχθούν, συνιστάται η διόρθωση της αγγειακής FDG σύμφωνα με τις συστάσεις της EANM για τους ογκολογικούς ασθενείς.

Χορηγούμενη δόση FDG

Συνήθως η χορηγούμενη δόση FDG είναι μεταξύ 3 και 4 MBq / kg σωματικού βάρους για απεικόνιση αθηροσκληρωτικής πλάκας για μια επαρκή ποιότητα εικόνας. Κατά την εξέταση ασθενών και / ή τις επαναλαμβανόμενες μελέτες PET, χορηγούνται οι χαμηλότερες δυνατές δοσολογίες του FDG προκειμένου να περιοριστεί η ολική έκθεση ακτινοβολίας του ασθενούς.

Καθυστέρηση μεταξύ της έγχυσης FDG και των λήψεων PET (χρόνος κυκλοφορίας στο αίμα FDG)

Δυναμικές μελέτες PET πραγματοποιήθηκαν τόσο σε ασθενείς με καρωτιδική νόσο όσο και σε ζωικά μοντέλα αθηροσκλήρωσης (Bucerius et al. 2014; Davies et al. 2005; Rudd et al. 2002; Tawakol et al. 2005, 2006). Στην 1 ώρα από την έγχυση του ιχνηθέτη, η αντίθεση μεταξύ πρόσληψης FDG στο τοίχωμα του αγγείου και του σήματος από το αίμα είναι ανεπαρκής και οδηγεί σε υποτίμηση της πρόσληψης FDG από το αγγειακό τοίχωμα, ενώ σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία (2,5 - 3 ώρες) η μετρούμενη με PET πρόσληψη FDG προσεγγίζει την πραγματική αγγειακή πρόσληψη FDG (Tawakol et al. 2006). Καθυστερήσεις μεταξύ της έγχυσης FDG και απεικόνιση μεγαλύτερες των 3 ωρών δεν παρέχουν καμία περαιτέρω βελτίωση στην ποσοτικοποίηση της πρόσληψης FDG στο τοίχωμα του αγγείου.

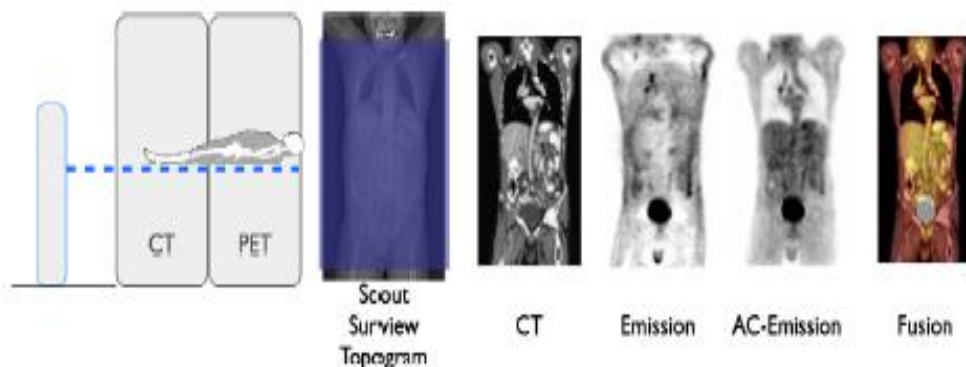
Βάσει των ανωτέρω δεδομένων καθιερώθηκε ως βέλτιστος χρόνος κυκλοφορίας στο αίμα της FDG τα 120 λεπτά, ώστε αφενός να επιτευχθεί επαρκής πρόσληψη στις περιοχές ενδιαφέροντος, αφετέρου να μειωθούν τα επίπεδα του FDG στους περιβάλλοντες ιστούς.

Διαδικασία απεικόνισης με PET/CT

Δύο ώρες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, ο ασθενής τοποθετείται στο κοινό σύστημα χειρισμού μπροστά από το συνδυαστικό μεταλλικό σκελετό. Αρχικά χρησιμοποιείται ένα τοπόγραμμα (topogram) για να καθοριστεί ένα ομοαξονικό εύρος απεικόνισης. Η σπειροειδής αξονική τομογραφία προηγείται της ποζιτρονικής. Οι εικόνες του αξονικού τομογράφου ανακατασκευάζονται απευθείας και χρησιμοποιούνται για την αυτόματη διόρθωση εξασθένησης (attenuation correction) των αντίστοιχων δεδομένων εκπομπής από τον ποζιτρονικό τομογράφο και για τον ανατομικό προσδιορισμό της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου. Κατά τη διάρκεια του PET ο ασθενής βρίσκεται σε ένα οπτικό πεδίο (FOV-field of view), το οποίο δημιουργείται από έναν αριθμό ανιχνευτών ικανών να καταγράφουν συμβάντα ακτίνων γ.

Ο ραδιενεργός ιχνηθέτης λόγω της ασταθούς φύσης του εξασθενεί, οπότε τα παραγόμενα ποζιτρόνια, αφού έχουν διανύσει μια μικρή διαδρομή (της τάξης του 1mm περίπου) μέσα στο σώμα, αλληλεπιδρούν με ηλεκτρόνια και εξαυλώνονται. Κάθε συμβάν εξαύλωσης παράγει δύο φωτόνια ενέργειας 511-keV τα οποία κινούνται σε αντίθετες κατευθύνσεις. Αυτά είναι τα φωτόνια τα οποία μπορούν να ανιχνευθούν από τους ανιχνευτές οι οποίοι περιβάλλουν το υπό εξέταση αντικείμενο. Οι ηλεκτρονικές διατάξεις των ανιχνευτών είναι συνδεδεμένες, έτσι ώστε όταν δύο συμβάντα ανίχνευσης ταυτοποιούνται μέσα στα πλαίσια ενός χρονικού παράθυρου τότε να έχουμε σύμπτωση (coincidence) και έτσι να προσδιορίζεται ότι προήλθαν από την ίδια εξαύλωση. Αυτά τα «συμβάντα σύμπτωσης» μπορούν να αποθηκεύονται σε πίνακες, οι οποίοι να αντιστοιχούν στις προβολές του ασθενή και να ανακατασκευάζονται χρησιμοποιώντας καθορισμένες τομογραφικές τεχνικές ανακατασκευής εικόνων. Οι εικόνες που προκύπτουν απεικονίζουν την κατανομή του ραδιοιχνηθέτη μέσα στο σώμα του εξεταζόμενου. (εικόνα 23)

Η πρόοδος στα αγγειακά πρωτόκολλα και το λογισμικό απεικόνισης PET/CT επέτρεψε την πιο αξιόπιστη διόρθωση εξασθένησης, γρηγορότερους χρόνους σάρωσης και χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας (Rudd et al. 2008; van der Valk et al. 2016). Η απεικόνιση στεφανιαίας αρτηρίας με τη χρήση PET μπορεί να παραμένει μια πρόκληση λόγω της μικρής διαμέτρου των αγγείων και των τεχνημάτων που δημιουργούνται από τις καρδιακές και αναπνευστικές κινήσεις. Οι τεχνικές όπως η καρδιακή έξοδος (gating) με ηλεκτροκαρδιογραφήματα, η αναπνευστική έξοδος και η μεθοδολογία λίστας έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μείωση των τεχνημάτων κίνησης (Büther et al. 2009). Η αντιμετώπιση της αναπνευστικής κίνησης αποδείχθηκε ιδιαίτερα δύσκολη και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την υπερνίκηση αυτής, όπως η απόκτηση συγχρονισμένης εικόνας αναπνοής και η παρακολούθηση κίνησης με το 4DCT (Fayad et al. 2013), περιορίζονται σε ερευνητικό επίπεδο.



Εικόνα 23: Διαδικασία απεικόνισης με PET/CT. Ο ασθενής τοποθετείται στο κοινό σύστημα χειρισμού μπροστά από το συνδυαστικό μεταλλικό σκελετό Αξονική τομογραφία προηγείται της ποζιτρονικής για τον ανατομικό προσδιορισμό των εικόνων, αλλά επίσης για τη δημιουργία χάρτη εξασθένησης για τη διόρθωση της απορρόφησης. Οι εικόνες ανακατασκευάζονται χρησιμοποιώντας ειδικό αλγόριθμο.

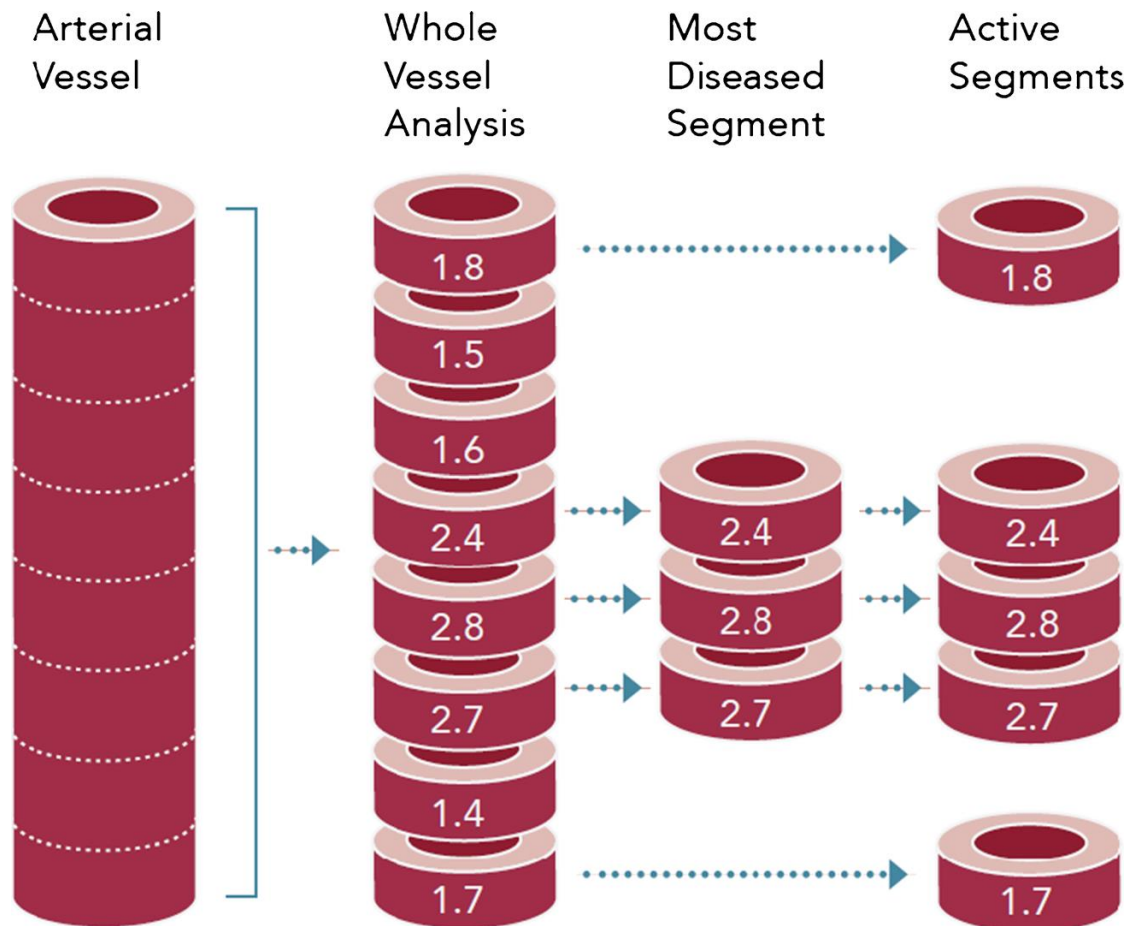
Ποσοτικοποίηση πρόσληψης ραδιοφαρμάκου

Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου συνήθως μετράται με τη μέση και μέγιστη τιμή της προτυποποιημένης τιμής πρόσληψης (SUV-standardized uptake value), η οποία συσχετίζει τη δραστηριότητα που ανιχνεύεται στην περιοχή ενδιαφέροντος (ROI-region of interest) της υπό εξέτασης ανατομικής δομής, με τη χορηγούμενη δόση ραδιοφαρμάκου και το σωματικό βάρος του ασθενούς.(Huang 2000). Το SUV είναι ένας μαθηματικά παραγόμενος λόγος της συγκέντρωσης ραδιενέργειας σε έναν συγκεκριμένο ιστό και της δόσης ραδιενέργειας που έχει εγχυθεί ανά χιλιόγραμμα του σωματικού βάρους του ασθενούς. Εκτός αυτού, για την ποσοτικοποίηση της πρόσληψης ραδιοφαρμάκου, κυρίως σε παρουσίαση δεδομένων από αγγειακές μετρήσεις PET, προτιμάται ο λόγος πρόσληψης ραδιοφαρμάκου της υπό εξέτασης ανατομικής δομής προς το αίμα (TBR-target to blood ratio), ο οποίος υπολογίζεται από το λόγο SUV της αρτηρίας προς το SUV της σύστοιχης φλέβας (της σύστοιχης έσω σφαγίτιδας για την καρωτίδα). Με το λόγο TBR περιορίζονται τα σφάλματα που σχετίζονται με το βάρος του ασθενούς, τη δοσολογία του χορηγούμενου ραδιοφαρμάκου και του χρονικού σημείου της απεικόνισης.

Σε περιπτώσεις σύγκρισης της αρτηριακής πρόσληψης FDG μεταξύ διαφορετικών χρονικά απεικονίσεων, όπως σε μελέτες της επίδρασης φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην αρτηριακή φλεγμονή, χρησιμοποιείται η ίδια αρτηριακή περιοχή λόγω των διαφορετικών ενδογενών προτύπων πρόσληψης FDG στις διαφορετικές αρτηριακές περιοχές.

Η επιλογή των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση της πρόσληψης του FDG στο αγγειακό τοίχωμα εξαρτάται από το σκοπό της μελέτης: τα TBR_{mean} και TBR_{max} είναι κατάλληλα για την αξιολόγηση της ολικής αγγειακής φλεγμονής σε ασθενείς ως δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και για τη σύγκριση με άλλους δείκτες καρδιαγγειακής νόσου. Το πλέον νοσούν τμήμα (most diseased segment-MDS) είναι μια άλλη παράμετρος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του βαθμού φλεγμονής σε μια μεμονωμένη αθηροσκληρωτική πλάκα σε έναν ασθενή. Η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών

παρεμβάσεων στην πρόσληψη FDG στα αθηρώματα μπορεί να εκτιμηθούν ακριβέστερα εστιάζοντας στα αρτηριακά τμήματα με την υψηλότερη πρόσληψη FDG προ της ενάρξεως της θεραπείας με τη χρήση παραμέτρων όπως το μέσο TBRmax, το MDS και τα ενεργά τμήματα (active segments-AS).



Εικόνα 24: Συχνότερα χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις ποσοτικοποίησης της πρόσληψης του αρτηριακού FDG σε κλινικές μελέτες. Όλες οι τιμές αφορούν το μέγιστο λόγο στόχου προς περιβάλλοντα ιστό (TBRmax). Τιμές TBR>1.6 θεωρούνται σημαντικές για την ανάλυση ενεργών τμημάτων. (Πηγή: (Tawakol et al. 2014).

Η ποζιτρονική/αξονική τομογραφία με 18φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG PET/CT) ως απεικονιστικός δείκτης φλεγμονής στην αθηρωματική νόσο

Η FDG, ανάλογο της γλυκόζης με χρόνο ημίσειας ζωής 110 λεπτά, είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος ραδιενεργός ιχνηθέτης στην απεικόνιση με PET και ο πρώτος εγκεκριμένος ιχνηθέτης που βρήκε κλινική εφαρμογή στην απεικόνιση της αθηρωματικής πλάκας. Τα κύτταρα που μεταβολίζουν τη γλυκόζη προσλαμβάνουν ¹⁸F-FDG μέσω μεταφορέων γλυκόζης (GLUT 1 και 3) ανάλογα με τη μεταβολική δραστηριότητά τους. Η FDG στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται από το κυτταροπλασματικό ένζυμο εξοκινάση, μετατρέπεται σε 6-φωσφορο-FDG, το οποίο σε αντίθεση με την 6-φωσφορο-γλυκόζη, δεν μπορεί να μετατραπεί σε 6-φωσφοροφρουκτόζη και συσσωρεύεται εντός του κυττάρου καθώς δεν μπορεί να υποβληθεί σε γλυκόλυση (Mochizuki et al. 2001).

Ο ρυθμός φωσφορυλίωσης της γλυκόζης και της FDG είναι ανάλογος των σχετικών συγκεντρώσεών τους και αντανακλά τη μεταβολική δραστηριότητα του κυττάρου (Reivich et al. 1985). Επιπλέον, αν και τόσο η γλυκόζη όσο και η FDG θεωρητικά μπορούν να αποφωσφορυλιωθούν από την 6-γλυκοζο-φωσφατάση, η διεργασία αυτή είναι αμελητέα στην αθηροσκλήρωση, καθώς το ένζυμο δεν εκφράζεται σε σημαντικό βαθμό σε άλλους ιστούς εκτός από τους σκελετικούς μύες και το ήπαρ.

Συμπερασματικά, η πρόσληψη FDG ποσοτικοποιείται με τη χρήση της PET, και αντιστοιχεί στη μεταβολική δραστηριότητα σε πραγματικό χρόνο στον ιστό.

Πρόσληψη FDG στην αθηρωματική πλάκα

Ενώ όλα τα μεταβολικά δραστικά κύτταρα μπορούν να προσλάβουν FDG, το αγγειακό σήμα από την πρόσληψη FDG, φαίνεται να συσχετίζεται κυρίως με τη δραστηριότητα των μακροφάγων στην φλεγμονώδη πλάκα.

Τα μακροφάγα έχουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Ex vivo ιστολογικές μελέτες από αρτηριακά δείγματα έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης FDG και της πυκνότητας των μακροφάγων (Ogawa et al. 2012; Tawakol et al. 2006). Αυτό το εύρημα πιθανώς οφείλεται στην αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης στα μακροφάγα συγκριτικά με τα άλλα κύτταρα που εμπεριέχονται στην αθηρωματική πλάκα, οδηγώντας σε αύξηση των μεταφορέων GLUT στα μακροφάγα. Τα μακροφάγα δύνανται να μεταβολίσουν ελεύθερα λιπαρά οξέα, αλλά στο αναερόβιο περιβάλλον της πλάκας (Sluimer and Daemen 2009) προτιμούν τη χρήση της γλυκόζης, καθώς δεν απαιτεί οξυγόνο για την παραγωγή ATP (Strauss, Dunphy, and Tokita 2004).

Ως εκ τούτου, η πρόσληψη FDG καταδεικνύει την πυκνότητα και τη δραστηριότητα των μακροφάγων, την έκφραση υποδοχέων GLUT, τη δραστηριότητα της εξοκινάσης και της φωσφατάσης. Έχει δειχθεί σε ex vivo μελέτες ότι το σήμα πρόσληψης FDG στην αθηρωματική πλάκα προέρχεται από παρακείμενα των μακροφάγων κύτταρα, όπως ενδοθηλιακά και λεμφοκύτταρα (Maschauer et al. 2004), καθώς και σε in vivo μελέτες από την τοπική υποξία (Folco et al. 2011). Η τοπική υποξία αυξάνει τη γλυκόλυση και οδηγεί σε ρύθμιση των μεταφορέων GLUT μέσα στην αθηροσκληρωτική πλάκα μέσω γονιδιακής έκφρασης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 1α (HIF1α) (Pedersen et al. 2013).

Επαναληψιμότητα μετρήσεων αγγειακής πρόσληψης FDG

Η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων πρόσληψης FDG σε ανθρώπους με αυξημένη τιμή σακχάρου είναι μειωμένη (Avril et al. 1997). Αντιθέτως, σε

νορμογλυκαιμικούς ασθενείς, η επαναληψιμότητα των ευρημάτων, μετά από διαδοχικές μετρήσεις εντός βραχέων χρονικών διαστημάτων, στην απεικόνιση της αθηρωμάτωσης είναι εξαιρετική για τις καρωτίδες, την αορτή και τις περιφερικές αρτηρίες με ικανοποιητική σύμπτωση αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών (Font et al. 2009; Izquierdo-Garcia et al. 2009; Rudd, Myers, et al. 2007; Rudd et al. 2008). Αντιθέτως, σε μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων, παρατηρείται διαφοροποίηση της πρόσληψης FDG με τις μικρότερες αλλαγές να σημειώνονται σε ασβεστοποιημένα τμήματα του αρτηριακού τοιχώματος για τον ίδιο ασθενή (Ben-Haim et al. 2006; Wassélius, Larsson, and Jacobsson 2009). Μια πιθανή εξήγηση για τη διαφοροποίηση των μετρήσεων είναι η σταδιακή επασβέστωση της φλεγμονώδους αθηρωματικής πλάκας στα πλαίσια προόδου της νόσου (Ben-Haim, Gacinovic, and Israel 2009; Weissberg 2004).

Προκλινικές μελέτες με FDG PET/CT

Η πρόσληψη FDG σε προκλινικά μοντέλα αθηρωμάτωσης περιγράφηκε πρώτη φορά το 1996 (Vallabhajosula et al. 1996). Σε επόμενη μελέτη με λαγούς δείχθηκε ισχυρή συσχέτιση της πρόσληψης FDG ($r=0.81$, $P<0.0001$) με την περιεκτικότητα της πλάκας σε μακροφάγα (Ogawa et al. 2004), εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε και από επόμενες μελέτες (Elmaleh et al. 2006; Lederman et al. 2001; Lobatto et al. 2010). Οι Tawakol και συνεργάτες ανέδειξαν επίσης ισχυρή αντιστοιχία μεταξύ προσλαμβανόμενης FDG και περιεκτικότητας μακροφάγων μετά από πρόκληση τραυματισμού με μπαλόνι της αορτής (Tawakol et al. 2005). Η μετρούμενη ποσότητα FDG ήταν ανεξάρτητη από το μέγεθος της πλάκας, την ποσότητα των λείων μυικών κυττάρων και το πάχος του αορτικού τοιχώματος.

Εκτός αυτών, οι Aziz και συνεργάτες απέδειξαν σε λαγούς συσχέτιση της διάρκειας δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά με αυξημένη πρόσληψη FDG από την αθηρωματική πλάκα (Aziz et al. 2008). Ειδικότερα, προκάλεσαν ρήξη της πλάκας με δηλητήριο οχιάς και ισταμίνη και παρατήρησαν ότι μόνο στις πλάκες με μεγαλύτερη πρόσληψη FDG (και αυξημένη πυκνότητα μακροφάγων) αναπτύχθηκε θρόμβος. Η μελέτη αυτή ανέδειξε την προγνωστική αξία του PET/CT στην πρόβλεψη των πλέον ασταθών πλακών.

Επόμενες μελέτες σε λαγούς ανέδειξαν τη σημασία του PET/CT ως τεχνική παρακολούθησης των αποτελεσμάτων θεραπείας με φάρμακα ή διάφορων ειδών δίαιτας στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου (Patel et al. 2011; Vucic et al. 2011; Zhao et al. 2011). Πιο συγκεκριμένα, διακοπή δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χορήγηση ατορβαστατίνης για τέσσερις μήνες μείωσε σημαντικά τις μετρούμενες SUV χωρίς ανάλογη μείωση του TBR. Επιπρόσθετα, θεραπεία με πιογλιταζόνη, αντιδιαβητικό φάρμακο με δυνητικά αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, χορηγήθηκε σε μοντέλα αθηρωμάτωσης λαγών (Vucic et al. 2011). Στην ομάδα παρέμβασης η SUV παρέμεινε σταθερή σε αντίθεση με την αύξησή της στην ομάδα ελέγχου. Τέλος, θεραπεία με εξετιμίμπη, αναστολέα απορρόφησης της χοληστερόλης από το έντερο, σε λαγούς με ρήξη αθηρωματικής πλάκας, προκάλεσε μείωση της χοληστερόλης ορού και αορτικού τοιχώματος, της πλάκας και της θρόμβωσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, καθώς επίσης και της φλεγμονής όπως ανιχνεύθηκε από το PET (Patel et al. 2011).

Κλινικές μελέτες με FDG PET/CT

Πρόσληψη FDG στο τοίχωμα της αορτής παρατηρήθηκε τυχαία πρώτη φορά σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε PET στα πλαίσια σταδιοποίησης καρκίνου (Yun et al. 2001).

Στην πρώτη προοπτική μελέτη ποσοτικοποίησης της φλεγμονής στην αθηρωμάτωση με PET/CT, οι Rudd και συνεργάτες μέτρησαν αυξημένη πρόσληψη FDG στις σύστοιχες σημαντικά στενωμένες καρωτίδες 8 ασθενών με πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (TIA) (27% μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη καρωτίδα) (Rudd et al. 2002). Παρ' όλα αυτά, η ίδια ερευνητική ομάδα, μελετώντας ακολούθως 12 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή, με τη χρήση επιπλέον μαγνητικής τομογραφίας υψηλής διακριτικής ικανότητας, ανέδειξε περιορισμένη συσχέτιση του βαθμού στένωσης της καρωτίδας με την ex vivo πρόσληψη FDG, ενώ μόλις το 60% των συμπτωματικών καρωτίδων εμφάνισε αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου (Davies et al. 2005).

Η στατιστικά σημαντική συνάφεια ($r=0.96$, $p<0.001$) μεταξύ αρτηριακού σήματος FDG και φλεγμονής της πλάκας σε 17 άτομα τα οποία υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή, με τη χρήση ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών δεικτών (CD 68), ανεδείχθη αρχικώς σε μελέτη των Tawakol και συνεργατών (Tawakol et al. 2006). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες (Font et al. 2009; Graebe et al. 2009).

FDG PET/CT και συσχέτιση με μορφολογικά χαρακτηριστικά πλάκας

Η ποζιτρονική τομογραφία με FDG εκτός των άλλων έχει θέση στη συσχέτιση μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών των αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων. Δύο μελέτες συνδυάζοντας PET/CT και υπερηχογράφημα έδειξαν ότι το

TBR ηχοδιαγνωστικών πλακών ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με το αντίστοιχο των ασβεστοποιημένων και των φυσιολογικών τοιχωμάτων (Choi et al. 2011; Graebe et al. 2010). Σε άλλη μελέτη συγκρίθηκαν η πρόσληψη FDG, η ανατομία της πλάκας ex vivo με CT, η χρώση για CD 68 (δείκτης πυκνότητας μακροφάγων), και η περιεκτικότητα της πλάκας σε αυξητικό ενδοθηλιακό αγγειακό παράγοντα (VEGF) σε 21 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή (Menezes et al. 2011). Η πλάκα που αφαιρέθηκε χειρουργικά παρουσίασε μεγαλύτερη μεταβολική δραστηριότητα FDG σε σχέση με την ετερόπλευρη. Η πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από την αθηρωματική πλάκα παρουσίασε θετική συσχέτιση με τη χρώση για CD 68 και VEGF και ήταν αντιστρόφως ανάλογη της ανευρεθείσας ποσότητας ασβεστίου στην αξονική τομογραφία. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μεταγενέστερη μελέτη (Figueroa et al. 2012). Εκτός αυτού, πλάκες χαρακτηριζόμενες ως υψηλού κινδύνου από τη μαγνητική τομογραφία (μεγάλος πυρήνας λιπιδίων (Silvera et al. 2009) και αιμορραγία εντός της πλάκας (Kwee, van Engelshoven, et al. 2009) προσέλαβαν μεγαλύτερη ποσότητα ραδιοϊχνηθέτη συγκριτικά με πιο σταθερές πλάκες. Σε πρόσφατη μελέτη ωστόσο, οι Noh και συνεργάτες υπέβαλαν 27 ασθενείς με συμπτωματική και ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση σε μαγνητική τομογραφία, μαγνητική αγγειογραφία, υπερηχογράφημα και PET/CT (Noh et al. 2013). Κατέληξαν σε μη σημαντική στατιστικά συσχέτιση μεταξύ της αγγειογραφικά αναδεικνυόμενης στένωσης, της υπερηχογραφικής ηχογένειας και του max SUV. Οι υποαναλύσεις των τεχνικών και των ομάδων ασθενών κατέδειξαν τη συμπληρωματικότητα των απεικονιστικών μεθόδων. Η απουσία αντιστοιχίας μεταξύ της στένωσης και της πρόσληψης FDG ενισχύει την άποψη της ελλιπούς εκτίμησης της εύλωτης αθηρωματικής πλάκας με τις συμβατικές μεθόδους

προσδιορισμού της στένωσης (Davies et al. 2005; Kwee, van Engelshoven, et al. 2009).

Η προγνωστική αξία του FDG PET/CT στην εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Η κύρια κλινική σημασία του PET/CT αφορά την πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ιδιαιτέρως αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η αρτηριακή πρόσληψη FDG διερευνήθηκε αρχικά σε μελέτες PET/CT που πραγματοποιήθηκαν σε ογκολογικούς ασθενείς. Παρότι αναδρομικές, αυτές οι μελέτες κατέδειξαν την πιθανή χρήση του αρτηριακού PET/CT για διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου (Figueroa et al. 2013; Paulmier et al. 2008; Rominger et al. 2009). Μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλότερη πρόσληψη FDG της αορτής συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και ότι ο βαθμός πρόσληψης FDG στην αρχική απεικόνιση θα μπορούσε να προβλέψει τη χρονική εκδήλωση τέτοιων συμβαμάτων (Figueroa et al. 2013; Paulmier et al. 2008). Επιπλέον, μία μελέτη έδειξε ότι η πρόσληψη FDG πέρα από τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου οδήγησε σε καθαρή αναδιαστρωμάτωση 27,5% στην πρόβλεψη κινδύνου σε σύγκριση με τη χρήση συμβατικών παραγόντων κινδύνου μόνο (Πίνακας 7).

Μελέτη	N	Ραδιοιχνηθέτης	Αποτέλεσμα
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ογκολογικούς ασθενείς (Rominger et al. 2009)	932	FDG	Το αρτηριακό μέσο TBR > 1,7 είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων (σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος-hazard ratio = 14, p <0,001).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ογκολογικούς ασθενείς με σταθερή	101	FDG	Τα άτομα στην ομάδα υψηλής πρόσληψης αρτηριακού FDG εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο αριθμό καρδιαγγειακών επεισοδίων στους έξι μήνες μετά τη

νόσο (Paulmier et al. 2008)			σάρωση σε σύγκριση με τη χαμηλή ομάδα πρόσληψης FDG (30% Vs 1,8%, p = 0,0002).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς ελεύθεροι καρκίνου που υποβλήθηκαν σε PET / CT για ογκολογικές ενδείξεις (Figueroa et al. 2013)	513	FDG	Οι τιμές αορτικού TBR προβλέπουν σημαντικά μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα (σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος προσαρμοσμένος για την επασβέστωση αορτής = 4.17, p = 0.004). Η πρόσληψη FDG είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη χρονική στιγμή εμφάνισης των συμβάντων.
Προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ΑΕΕ, ΤΙΑ, εμβολή αμφιβληστροειδούς (Marnane et al. 2012)	60	FDG	Το 80% των ασθενών με υψηλότερη αρτηριακή πρόσληψη 18F-FDG (SUVmean > 2,14) υπέστη υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 90 ημερών, πολύ συχνότερα σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλή πρόσληψη (p < 0,0001).
Προοπτική μελέτη παρατήρησης κοόρτης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για περιφερική αγγειακή νόσο (Chowdhury et al. 2018, 2020)	50	FDG, NaF	Η αρτηριακή πρόσληψη FDG (TBRmax > 1,98) και 18F-NaF (TBRmax > 2,11) έδειξε σημαντική προγνωστική αξία στην εμφάνιση επαναστένωσης των αγγείων εντός έτους (p < 0,001).

Πίνακας 7. Απεικόνιση PET/CT και πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου. ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΤΙΑ: παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο, SUV: προτυποποιημένη τιμή πρόσληψης, TBR: λόγος στόχου προς περιβάλλοντα ιστό, FDG: φθοριογλυκόζη, NaF: φθοριούχο νάτριο. Πηγή: (Sriranjan et al. 2021).

Η πρώτη προοπτική κλινική μελέτη που διερεύνησε την αρτηριακή πρόσληψη FDG έγινε σε ασθενείς που εμφάνισαν πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό (Rudd et al. 2002). Σε αυτή τη μελέτη, οι καρωτίδες με την ένοχη βλάβη παρουσίασαν 27% υψηλότερη πρόσληψη FDG σε σύγκριση με την αντίπλευρη καρωτίδα, ενώ με ακριβή αντιπαραβολή ιστολογικών και απεικονιστικών τομών διασαφηνίστηκε ότι το FDG συσσωρεύτηκε στην ασταθή ευάλωτη πλάκα που προκάλεσε τα συμπτώματα. Σε μεταγενέστερη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας σε ασθενείς με πρόσφατο AEE και ομόπλευρη σημαντική καρωτιδική νόσο εδείχθη αυξημένη πρόσληψη FDG στις καρωτιδικές πλάκες που συσχετίστηκαν με το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ανεξαρτήτως της στένωσης που προκαλούσε η πλάκα (Davies et al. 2005).

Οι Arauz και συνεργάτες μελέτησαν 13 ασθενείς με πρόσφατο TIA ή AEE και στένωση καρωτίδων >50%. Τους υπέβαλαν σε αγγειογραφία και FDG-PET και μετά από 6 μήνες παρακολούθησης διεπίστωσαν ότι οι ασθενείς με $SUV > 2.7$ είχαν χειρότερη πρόγνωση αναδεικνύοντας τον προγνωστικό ρόλο της τεχνικής (Arauz et al. 2007). Σύμφωνα με μελέτη των Kwee και συνεργατών, η απεικόνιση με PET/CT συνετέλεσε στην ανίχνευση σημαντικών διαφορών μεταξύ σύστοιχης και αντίστοιχης καρωτίδας σε ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό AEE (εντός 38 ημερών) και στένωση >70% της σύστοιχης καρωτίδας, ενισχύοντας τη θεωρία της ενεργού φλεγμονής στην οξεία φάση. Σημειώνεται ωστόσο ότι η αναδεικνυόμενη διαφορά δεν επιβεβαιώθηκε σε μετρήσεις πέραν των 38 ημερών και ότι η τιμή του TBR ήταν ανεξάρτητη του βαθμού στένωσης (Kwee et al. 2011). Οι Masteling και συνεργάτες επίσης, έδειξαν με τη χρήση μικρο PET (microPET) ότι η πρόσληψη FDG και η περιεκτικότητα σε μακροφάγα ήταν διαφορετική σε τμήματα καρωτίδων που είχαν αφαιρεθεί χειρουργικά από 17 ασθενείς με διαφορετικά συμπτώματα. Ειδικότερα, η μέγιστη πρόσληψη FDG ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς μετά από ισχαιμικό AEE

συγκριτικά με άλλους μετά από TIA ή παροδική αμαύρωση, ή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Masteling et al. 2011). Σε μια άλλη μελέτη συμπεριελήφθησαν 60 ασθενείς με AEE, TIA, εμβολή αμφιβληστροειδούς, παροδική αμαύρωση και στένωση της σύστοιχης καρωτίδας >50%. Δεκατρείς από τους 60 (22%) είχαν υποτροπή του AEE μέσα σε 90 ημέρες. Διεπιστώθη αυξημένη πρόσληψη FDG στη σύστοιχη καρωτίδα ασθενών με πρόωμη υποτροπή ανεξάρτητα από την στένωση του αυλού της καρωτιδικής αρτηρίας (Marnane et al. 2012). Τα πρώτα αυτά αποτελέσματα επιτείνουν την ανάγκη για σχεδιασμό προοπτικών μελετών της συμπτωματικής καρωτιδικής νόσου με τη χρήση του PET/CT, προκειμένου να αξιολογηθεί η κλινική σημασία της τεχνικής αυτής.

Συσχέτιση της απεικόνισης με FDG PET/CT και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

Εκτός των άλλων, έχει μελετηθεί η σχέση της πρόσληψης FDG με καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη για τον καθορισμό ουδών πρόσληψης FDG για αρτηριακή φλεγμονή έδειξε ότι η πλειονότητα (> 52%) ατόμων με παράγοντες αθηρογενετικού κινδύνου είχε υψηλότερη πρόσληψη FDG (van der Valk et al. 2016). Επίσης, απέδειξε ότι τα υγιή άτομα (εκείνα που είχαν βαθμολογία ασβεστίου μηδέν) είχαν σημαντικά χαμηλότερη πρόσληψη FDG από τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Παρόμοια αποτελέσματα και σε άλλη πρόσφατη μελέτη σε μέσης ηλικίας ασθενείς με ασυμπτωματικές αθηρωματικές πλάκες στο αρτηριακό δίκτυο, όπου ένα 48,2% είχε υψηλή αρτηριακή φλεγμονή, ενώ σημαντική ήταν η συσχέτιση του υψηλού αθηρωματικού φορτίου με την αυξημένη αρτηριακή πρόσληψη FDG (Fernández-Friera et al. 2019).

Οι Bucerius και συνεργάτες απέδειξαν μελετώντας τις καρωτίδες 82 στεφανιαίων ασθενών, ότι το TBR max και το SUV max συνδέονται ανεξάρτητα με BMI>30kg/m², άρρεν φύλο, ηλικία>65 έτη, κάπνισμα, υπέρταση, και με τον αριθμό των παραγόντων που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο (Bucerius et al. 2011). Παρόμοια συμπεράσματα ως προς τη σχέση BMI>30kg/m², άρρεν φύλο, ηλικία>65 έτη και TBR, συνήχθησαν από πρόσφατη μελέτη σε 315 άτομα, με την υποσημείωση ότι η ποσότητα του ασβεστίου στην αθηρωματική πλάκα συνδέεται ισχυρότερα με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με το TBR (Strobl et al. 2013). Επιπρόσθετα, οι Noh και συνεργάτες έδειξαν ότι η πρόσληψη FDG σε ασυμπτωματικούς σχετίζεται θετικά με τον αλγόριθμο δεκαετούς καρδιαγγειακού κινδύνου Framingham score (Noh et al. 2013).

Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου ειδικών ομάδων με FDG PET/CT

Η αγγειακή φλεγμονή, όπως μετράται από το αρτηριακό PET/CT, χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου άλλων ομάδων κινδύνου όπως τα άτομα με HIV (human immunodeficiency virus) (Subramanian et al. 2012; Yarasheski et al. 2012), τα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (Lee et al. 2017) και ψωρίαση (Joshi et al. 2018; Naik et al. 2015). Σε αυτές τις μελέτες τα άτομα με HIV, λιπώδη ηπατική νόσο και ψωρίαση είχαν υψηλότερη αρτηριακή πρόσληψη FDG σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες.

Συσχέτιση μετρήσεων FDG PET/CT με επίπεδα βιοδεικτών

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση βιοδεικτών με τα αποτελέσματα του PET/CT. Αναφορικά με τη CRP και την πρόσληψη FDG υπάρχουν μελέτες, οι οποίες

υποστηρίζουν μια θετική συσχέτιση των δύο παραγόντων (Pedersen et al. 2010; Yoo et al. 2011). Μελέτες σε άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν ότι στις ομάδες τόσο ενδιάμεσου όσο και χαμηλού Framingham score, η αγγειακή φλεγμονή που μετρήθηκε χρησιμοποιώντας PET/CT ήταν υψηλότερη σε άτομα με υψηλά επίπεδα hs-CRP (Yang et al. 2013; Yoo et al. 2016).

Είναι ενδιαφέρον ότι η συσχέτιση ανάμεσα στην hs-CRP και την αγγειακή πρόσληψη FDG σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο δεν αποτελεί σταθερό εύρημα, με τουλάχιστον 5 μελέτες να μην παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Duijvenvoorden et al. 2013; Rogers et al. 2010; Rudd et al. 2009). Αντιθέτως, σε μελέτες σύγκρισης τιμών TBR σε παχύσαρκους ασθενείς με αντιποκίνες (προφλεγμονώδεις –ρεσιστίνη και αντιφλεγμονώδεις –αντιπυροκίνη, ορμόνες) ανευρέθη σημαντική θετική συσχέτιση με τη ρεσιστίνη και αρνητική με την αντιπυροκίνη (Choi et al. 2011).

Επίσης, η αρτηριακή πρόσληψη FDG συσχετίστηκε με τα επίπεδα της πρωτεΐνης που είναι συζευγμένη με τα λιπαρά οξέα των λιποκυττάρων (Yoo et al. 2011), ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αναδεικνύεται συνεπώς η σημασία της απεικόνισης με PET για τη βελτίωση μελλοντικών καρδιαγγειακών διαγνωστικών τεχνικών, βοηθώντας στην ανάπτυξη πιθανών κυκλοφορούντων βιοδεικτών.

FDG PET/CT σε δοκιμές καρδιαγγειακής παρέμβασης

Εκτός από το την πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου, λόγω της συσσώρευσης ισχυρής απόδειξης της σχέσης μεταξύ της αρτηριακής πρόσληψης FDG και της αγγειακής φλεγμονής (Bucci et al. 2014) και της εξαιρετικής αναπαραγωγιμότητας της απεικόνισης με PET/CT σε μεγάλες αρτηρίες, η αρτηριακή πρόσληψη FDG έχει

χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. (Tarkin, Dweck, and Rudd 2019).

Σε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου μελετήθηκε η επίδραση θεραπειών με διάφορες στατίνες στην αρτηριακή φλεγμονή χρησιμοποιώντας απεικόνιση με FDG PET/CT (Ishii et al. 2010; N et al. 2006; Rudd, Machac, and Fayad 2007; Subramanian et al. 2013; Wu et al. 2012). Αρχικά οι Tahara και συνεργάτες έλεγξαν την πρόσληψη FDG στην αορτή και στις καρωτίδες 43 ατόμων με υψηλές τιμές ραδιοφαρμάκου στην αρχική μέτρηση, μετά από χορήγηση σιμβαστατίνης (5-20mg/μέρα). Παρατήρησαν μείωση κατά 10% της μέσης τιμής SUV στην ομάδα της σιμβαστατίνης σε σχέση με απουσία μεταβολής στην ομάδα αλλαγής διαιτολογικών συνηθειών (Tahara et al. 2006). Η μέγιστη χορηγούμενη δόση σιμβαστατίνης ωστόσο, ήταν μικρότερη από τις σύγχρονες συστάσεις και κανείς θα μπορούσε να θεωρήσει ότι ένα πρωτόκολλο με μεγαλύτερη ημερήσια δόση στατίνης θα παρήγαγε εντυπωσιακότερα αποτελέσματα. Ως απόρροια της παρατήρησης αυτής σχεδιάστηκε νέα μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 67 άτομα, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στη μία χορηγήθηκε μικρή δόση ατορβαστατίνης (10mg) και στην άλλη μεγάλη (80mg). Με διαδοχικές εκτιμήσεις με PET/CT διαπιστώθηκε ότι η μεγάλη δόση ατορβαστατίνης επέφερε ταχύτερα μεγαλύτερες μειώσεις πρόσληψης FDG σε σχέση με τη μικρή δόση (Tawakol et al. 2013). Πρόσφατη μελέτη της ίδιας ομάδας ανέδειξε μείωση της πρόσληψης FDG με τη χορήγηση της ριλαπλαβίδης, αναστολέα της φωσφολιπάσης 2, η οποία ως γνωστό συμμετέχει στη φλεγμονή της αθηρωματικής πλάκας (Tawakol et al. 2014). Σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε η απουσία διαφοροποίησης της πρόσληψης FDG μετά από 4 χρόνια χορήγησης βιταμίνης Β σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ και υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης (Potter et al. 2009). Ο

Πίνακας 8 συνοψίζει τις καρδιαγγειακές επεμβατικές δοκιμές που έγιναν χρησιμοποιώντας απεικόνιση PET/CT.

Πληθυσμός μελέτης	N	Σχεδιασμός μελέτης	Φάρμακο	Απεικονιστική ή τεχνική	Αποτέλεσμα
Ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο που δεν ελάμβαναν στατίνη (Tawakol et al. 2013)	83	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη	Ατορβαστατίνη 10mg/μέρα vs Ατορβαστατίνη 80mg/μέρα	FDG PET/CT (3 scans – προ-θεραπείας, 4 εβδομάδες, 12 εβδομάδες)	Ταχεία δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της πρόσληψης FDG (p<0.001)
Ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνη υποβάλλονται σε έλεγχο για παρουσία καρκίνου (Tahara et al. 2006)	43	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	Σιμβαστατίνη (5-20mg/ ημέρα) + διαίτα ή μόνο διαίτα	FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 3 μήνες μετά)	Παρατηρήθηκε μείωση της πρόσληψης FDG στην ομάδα θεραπείας με στατίνη (p <0,01).
Ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο που δεν ελάμβαναν στατίνη (Wu et al. 2012:2)	43	Ανοιχτή μελέτη ενός κέντρου	Ατορβαστατίνη 40mg / ημέρα	FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 12 εβδομάδες μετά)	Μείωση της πρόσληψης FDG με 3 μήνες θεραπείας με στατίνη (p <0,05).
Ασθενείς με στηθάγχη που δεν ελάμβαναν	30	Τυχαιοποιημένη, τυφλή στον ερευνητή,	5mg / ημέρα ή 20mg / ημέρα	FDG PET/CT (2 scans – προ-	Μείωση της πρόσληψης FDG σε 6 μήνες

στατίνη λόγω αγγειοπλαστικής (Ishii et al. 2010)		ανοικτή μελέτη	ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα	θεραπείας και 6 μήνες μετά)	θεραπείας με ατορβαστατίνη 20 mg θεραπείας (ανιούσα αορτή, p = 0,007, μηριαία αρτηρία p = 0,012).
Ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου που δεν ελάμβαναν υψηλή δόση στατίνης (Subramanian et al. 2013)	83	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη	10mg / ημέρα ή 80mg / ημέρα ατορβαστατίνης	FDG PET/CT (3 scans – προ-θεραπείας, 4 εβδομάδες, 12 εβδομάδες)	Μείωση της περιοδοντικής πρόσληψης FDG στις 12 εβδομάδες με θεραπεία με υψηλή δόση ατορβαστατίνης (p = 0,04).
Ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (Stiekema et al. 2019)	129	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο	Evolocumab 420mg / μήνα ή εικονικό φάρμακο	FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 16 εβδομάδες μετά)	Η πρόσληψη FDG δεν μειώθηκε σημαντικά με τη θεραπεία με evolocumab.
Ασθενείς με αθηροσκλήρωση και χρόνια θεραπεία με στατίνη (Elkhawad et al. 2012)	99	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο	Losmapimod 7.5mg / ημέρα, Losmapimod 7.5mg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο	FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 84 μέρες μετά)	Η πρόσληψη FDG δεν μειώθηκε σημαντικά με τη θεραπεία με losmapimod.

Ασθενής με γνωστή αθηροσκλήρωση ή παράγοντες κινδύνου και σε χρόνια υπολιπιδαιμική αγωγή (Fayad et al. 2011)	130	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο	Dalcetrapid 600mg/ ημέρα ή εικονικό φάρμακο	FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 24 μήνες μετά)	Η πρόσληψη FDG δεν μειώθηκε σημαντικά με τη θεραπεία με dalcetrapid.
Ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο και σε χρόνια θεραπεία με στατίνη (Tawakol et al. 2014)	83	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο	Rilapladiip 250mg / ημέρα ή εικονικό φάρμακο	FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 84 μέρες μετά)	Η πρόσληψη FDG δεν μειώθηκε σημαντικά με τη θεραπεία με Rilapladiip.
Ασθενείς με αθηροσκλήρωση με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή ΣΔ2 (Nitta et al. 2013)	50	Τυχαιοποιημένη, ενεργή συγκριτική, ελεγχόμενη δοκιμή ενός κέντρου	Πιογλιταζόνη 15-30mg / ημέρα ή γλιμπιρίδη 0,5-4mg / ημέρα	FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 16 εβδομάδες μετά)	Η πρόσληψη FDG μειώθηκε σημαντικά στο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας με θεραπεία με πιογλιταζόνη σε σύγκριση με την ομάδα γλιμπιρίδης (p = 0,032).
Ασθενείς που	41	Ανοιχτή,	Ατορβαστατί	FDG PET/CT	Η πρόσληψη

<p>δεν ελάμβαναν στατίνη, με σταθερή στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και είχαν καρωτιδική νόσο</p> <p>(Choo et al. 2018)</p>		<p>τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη ενός κέντρου</p>	<p>νη 30 mg / ημέρα ή Ατορβαστατίνη 30 mg / ημέρα + πιογλιταζόνη 30 mg / ημέρα</p>	<p>(2 scans – προ-θεραπείας και 3 μήνες μετά)</p>	<p>FDG δε μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα ατορβαστατίνης + πιογλιταζόνης σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη μόνο ($p = 0,58$). Ασθενείς με αγγειακή πρόσληψη FDG πάνω από τη διάμεση έδειξαν σημαντική μείωση της αγγειακής φλεγμονής με θεραπεία με ατορβαστατίνη + πιογλιταζόνη ($p < 0,001$).</p>
<p>Ασθενείς με σταθερή αθηροσκλήρωση</p> <p>(Emami et al. 2015)</p>	72	<p>Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο</p>	<p>BMS-582949 (100mg μία φορά την ημέρα), εικονικό φάρμακο ή ατορβαστατίνη (80mg μία φορά / ημέρα)</p>	<p>FDG PET/CT (2 scans – προ-θεραπείας και 12 εβδομάδες μετά)</p>	<p>Η πρόσληψη FDG δεν μειώθηκε σημαντικά με τη θεραπεία με BMS-582949.</p>
<p>Ασθενείς με ένδειξη χορήγησης</p>	21	<p>Ανοιχτή μελέτη παρατήρησης</p>	<p>Evolocumab 140mg ή alirocumab</p>	<p>FDG PET/CT (2 scans – προ-</p>	<p>Μείωση της πρόσληψης FDG με 12 μήνες</p>

PCSK9i (Vlachopoulos et al. 2019)			75/150 mg ανά 14 μέρες	θεραπείας και 12 μήνες μετά)	θεραπείας με PCSK9i (p <0,001). Ασθενείς με αγγειακή πρόσληψη FDG πάνω από τη διάμεση έδειξαν σημαντικότερη μείωση της αγγειακής φλεγμονής με θεραπεία με PCSK9i (p =0,001).
Ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο με δυσανεξία σε στατίνες (Hoogeveen et al. 2019)	50	Τυχαιοποιημέ- νη, διπλή τυφλή , ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη δύο κέντρων	Alirocumab 150 mg ανά 14 ημέρες	FDG PET/CT (2 scans – προ- θεραπείας και 14 εβδομάδες μετά)	Μείωση της πρόσληψης FDG στην καρωτίδα με τη μεγαλύτερη προ- θεραπείας φλεγμονή με 14 εβδομάδες θεραπείας με alirocumab (p =0.04).

Πίνακας 8. Απεικόνιση PET/CT σε καρδιαγγειακές μελέτες παρέμβασης. Πηγή:
(Sriranjan et al. 2021)

Στη μελέτη Dal-PLAQUE (Fayad et al. 2011), διερευνήθηκε η επίδραση του dalcetrapib, ενός τροποποιητή της δραστηριότητας πρωτεΐνης μεταφοράς χοληστερουλεστέρα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή καρδιαγγειακούς

παράγοντες κινδύνου. Αυτή η μελέτη απέτυχε να δείξει σημαντικές αλλαγές στην αρτηριακή φλεγμονή με τη θεραπεία, αποτέλεσμα που αργότερα αντικατοπτρίστηκε σε μια κλινική δοκιμή φάσης III που τερματίστηκε νωρίς λόγω διαφαινόμενης μη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (Schwartz et al. 2012).

Πιο πρόσφατα, το PET/CT χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας νέων αντιφλεγμονωδών παραγόντων στην καρδιαγγειακή νόσο. Σε μελέτες διερευνήθηκαν οι αναστολείς της πρωτεΐνης κινάσης της μιτογόνου $\rho 38$, το losmapimod (Elkhawad et al. 2012) και το BMS-582949 (Emami et al. 2015). Αυτές οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, δεν έδειξαν σημαντικές μειώσεις στην αρτηριακή πρόσληψη FDG μετά τη θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα καταδείχθηκαν σε μια μελέτη με PET/CT σχετικά με έναν άλλο πιθανό αντιφλεγμονώδη παράγοντα, τη ριλαπλαπίδη, έναν αναστολέα φωσφολιπάσης A2 που σχετίζεται με λιποπρωτεΐνες (Tawakol et al. 2014).

Το PET/CT έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για να μελετήσει τις πιθανές πλειοτροπικές επιδράσεις της πιογλιταζόνης στην αθηροσκλήρωση. Μία μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με πιογλιταζόνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της πρόσληψης FDG στο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (Nitta et al. 2013). Είναι ενδιαφέρον ότι σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη ελέγχου που έγινε σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, εκείνοι που είχαν αρτηριακή πρόσληψη FDG πάνω από τη διάμεση τιμή κατά την έναρξη εμφάνισαν σημαντική μείωση της αγγειακής φλεγμονής όταν έλαβαν θεραπεία και με πιογλιταζόνη εκτός από στατίνη (Choo et al. 2018). Το ανωτέρω εύρημα υπογραμμίζει τη δυνατότητα χρήσης του PET/CT για προσαρμογή της θεραπείας σε πληθυσμούς που μπορεί να επωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία.

Το PET/CT έχει χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας νεότερων υπολιπιδαιμικών θεραπειών όπως οι αναστολείς PCSK9 (Hoogeveen et al. 2019; Vlachopoulos et al. 2019) Αυτές οι μελέτες σε αντίθεση με μια πρωθύστερη (Stiekema et al. 2019) ανέδειξαν μείωση της αγγειακής φλεγμονής μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Τεχνικοί περιορισμοί της απεικόνισης με FDG PET/CT

Ο κύριος περιορισμός της χρήσης FDG στην απεικόνιση της αθηροσκλήρωσης είναι ότι καθώς ο ιχνηθέτης προσλαμβάνεται από όλα τα κύτταρα που μεταβολίζουν τη γλυκόζη, το σήμα του δεν είναι ειδικό για τα φλεγμονώδη κύτταρα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών, καθώς τα μυοκαρδιακά κύτταρα λαμβάνουν FDG έντονα. Αυτό καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της πρόσληψης FDG στις στεφανιαίες αρτηρίες (Cheng et al. 2012; Saam et al. 2010; Tarkin et al. 2017). Ομοίως, η πρόσληψη FDG από τον θυρεοειδή και οι δομές του τραχήλου σε κοντινή απόσταση από τις καρωτίδες μπορούν να αποτελέσουν πρόκληση κατά την απεικόνιση αυτών των αγγείων. Επομένως, υπάρχει αδήριτη ανάγκη ανάπτυξης διαφορετικών απεικονιστικών μεθόδων για την απεικόνιση της αρτηριακής φλεγμονής.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηρωματική νόσος αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτων στον ανεπτυγμένο κόσμο. Οι συχνότερες κλινικές εκφάνσεις της είναι τα ΟΣΣ και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Η καρωτιδική αθηροσκλήρωση συνιστά μια σημαντική αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς ευθύνεται για το 20-40% αυτών. (Anon 1998; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators et al. 1991). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η τρέχουσα θεραπεία της καρωτιδικής νόσου καθορίζεται από τη σοβαρότητα και τα συμπτώματα της στένωσης (Aboyans et al. 2018). Ωστόσο, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορούν να συμβούν ακόμη και παρουσία ενδιάμεσης στένωσης, καθώς η ρήξη ή η διάβρωση της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό επεισόδιο. Η φλεγμονή, ως υπόστρωμα ή ως ερέθισμα κατά τη χρόνια ή οξεία φάση, αντίστοιχα, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στην πρόοδο όσο και στην αποσταθεροποίηση των αθηροσκληρωτικών πλακών που οδηγούν σε επακόλουθα καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά συμβάματα (Figueroa et al. 2013; Libby 2012; Moon et al. 2015; Newby 2010). Πρόσφατες μελέτες με PET/CT καταδεικνύουν την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της φλεγμονής και της σοβαρότητας της στένωσης του αγγείου.(Kwee, Teule, et al. 2009; Noh et al. 2013; Silvera et al. 2009). Διάφορες τεχνικές απεικόνισης έχουν αναπτυχθεί και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη φλεγμονή της καρωτιδικής πλάκας, συμπεριλαμβανομένων του ενισχυμένου μαγνητικού συντονισμού με τη χρήση υπεραμαγνητικών σωματιδίων οξειδίου σιδήρου (Tang et al. 2009) και η PET / CT.

Παρά την έλλειψη τυποποίησης των μετρήσεων, επεξεργασίας και λήψης εικόνων, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη FDG δεν σχετίζεται μόνο με τη διήθηση μακροφάγων στο αθήρωμα, αλλά αποτελεί επίσης προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της πλάκας και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και έναν ευαίσθητο δείκτη της απομείωσης της αρτηριακής φλεγμονής απότοκος θεραπευτικών παρεμβάσεων (Figueroa et al. 2012; Menezes et al. 2011; Rudd et al. 2002; Tawakol et al. 2006). Ωστόσο, το υψηλό κόστος και η έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία περιορίζει τη χρήση της απεικόνισης FDG-PET / CT στην καθημερινή κλινική πρακτική ως μέθοδο διαλογής για την αξιολόγηση της αγγειακής φλεγμονής.

Η ακτινομετρία μικροκυμάτων (microwave radiometry-MWR) είναι μια νέα μη επεμβατική, απλή, γρήγορη και ασφαλής διαγνωστική μέθοδος, η οποία επιτρέπει την *in vivo* αξιολόγηση της φλεγμονής των καρωτίδων με τη μέτρηση των θερμοκρασιών των εσωτερικών ιστών (Benetos et al. 2015; K. Toutouzas et al. 2014:201; Toutouzas, Drakopoulou, et al. 2012; Toutouzas et al. 2013a, 2013b; Toutouzas, Grassos, et al. 2012).

Η ακτινομετρία μικροκυμάτων είναι μια νέα πειραματική μέθοδος επί του παρόντος. Η αντιστοιχία των μετρήσεων με τη μέθοδο *in vivo* με ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα (Toutouzas, Grassos, et al. 2012) αποτελεί μία σαφή απόδειξη της αξιοπιστίας της μεθόδου. Παραμένει ωστόσο το ερώτημα κατά πόσο θα μπορούσε να αποτελέσει πέραν από ασφαλή και μια αξιόπιστη μέθοδο ταχείας ανίχνευσης της καρωτιδικής φλεγμονής με παρεμφερή αποτελέσματα με μια πλέον ακριβή μέθοδο όπως είναι η FDG-PET / CT.

ΣΚΟΠΟΣ

Η συσχέτιση της θερμικής ετερογένειας σε αθηρωματικές καρωτίδες ασθενών όπως αυτή καταγράφεται με τη μέθοδο της ακτινομετρίας μικροκυμάτων, με την πρόσληψη FDG με την ποζιτρονική/αξονική τομογραφία και η αξιολόγηση τη σχέση τους με ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας σε ασθενείς με σημαντική καρωτιδική νόσο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής Αθηνών στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο σε συνεργασία με το τμήμα PET/CT του Κέντρου Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής & Μεταφραστικής έρευνας του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (διευθυντής Κωνσταντίνος Αναγνωστόπουλος). Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη προέρχονταν από τα νοσοκομεία Λαϊκό, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός/Κοργιαλένιο-Μπενάκειο και Ιπποκράτειο.

Πληθυσμός μελέτης

Για την πραγματοποίηση της μελέτης 23 διαδοχικοί ασθενείς από τρία διαφορετικά κέντρα που είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή λόγω σημαντικής ασυμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ως σημαντική στένωση καρωτίδας ορίστηκε η στένωση του αυλού > 70%. Η διάγνωση βασίστηκε αρχικώς σε υπερηχογράφημα καρωτίδων και στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε με CT αγγειογραφία ή ψηφιακή αγγειογραφία αναλόγως με την τοπική πρακτική σε κάθε κέντρο. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν ανεξάρτητα από διαφορετικούς ειδικούς σε MWR και FDG PET/CT και των δύο καρωτίδων εντός 7 ημερών πριν από την προγραμματισμένη επέμβαση. Τα δημογραφικά

δεδομένα, το ιστορικό εγκεφαλικών και καρδιαγγειακών επεισοδίων, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και η τρέχουσα ιατρική θεραπεία καταγράφηκαν για όλα τα άτομα.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν πρόσφατο (<6 μήνες) καρδιολογικό ισχαιμικό επεισόδιο, ενεργή λοίμωξη, φλεγμονώδης ή νεοπλασματική ασθένεια (π.χ. αγγειίτιδα, λέμφωμα), αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης και πολλαπλές σημαντικές στενώσεις στην ίδια καρωτίδα.

Προετοιμασία των ασθενών

Η σωστή προετοιμασία των ασθενών είναι καθοριστική για την ποιότητα των αποτελεσμάτων. Οι σημαντικότερες παράμετροι είναι ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης αίματος και η ελαχιστοποίηση της φυσιολογικής δραστηριότητας (Karoor, McCook, and Torok 2004). Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν νηστικοί για τουλάχιστον 6 ώρες πριν από την εξέταση προκειμένου να μειωθούν τα επίπεδα της ενδογενούς ινσουλίνης του ορού κοντά στα βασικά επίπεδα. Η νηστεία ελαχιστοποιεί την ανταγωνιστική δράση της γλυκόζης στην πρόσληψη της FDG. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε επίπεδα γλυκόζης ορού > 180 mg / dL πριν από την έγχυση FDG (η υψηλή γλυκόζη αίματος ανταγωνίζεται την πρόσληψη FDG, υποβαθμίζοντας την ακρίβεια των αποτελεσμάτων). Στους ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς η τελευταία δόση ινσουλίνης είχε πραγματοποιηθεί τουλάχιστον μια ώρα πριν την έγχυση του ραδιοφαρμάκου (η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη FDG από την καρδιά, τους σκελετικούς μύες και το ήπαρ) (Turcotte et al. 2000). Η ελαχιστοποίηση της φυσιολογικής πρόσληψης γίνεται με αποφυγή έντονης φυσικής δραστηριότητας.

Πρωτόκολλο εξέτασης PET/CT

Η απεικόνιση πραγματοποιείτο κατά μέσο όρο μετά 104.33±18.44 λεπτά από την έγχυση 140μCi / kg FDG (BiokosmosS.A.) ενδοφλεβίως (Tawakol et al. 2013). Μετά τη χορήγηση

του ραδιοφαρμάκου και μέχρι την πραγματοποίηση της απεικόνισης, οι ασθενείς παρέμειναν μόνοι τους σε ένα από τα τρία ειδικά διαμορφωμένα, διαθέσιμα δωμάτια της μονάδας PET/CT του Νοσοκομείου. Πριν τοποθετηθεί ο ασθενής στο μηχάνημα της PET/CT του ζητείτο να ουρήσει. Τα χέρια αφήνονταν κάτω, είτε δίπλα στο σώμα είτε ακουμπισμένα επάνω στην κοιλιά του ασθενούς. Ακολούθως υπεβλήθησαν σε σάρωση με κάμερα PET/CT (Biograph 6, Siemens, Forchheim) σε ύπτια θέση. Ο κρύσταλλος σπινθηρισμών που χρησιμοποιήθηκε στην PET κάμερα αποτελούνταν από οξειδίο του βισμούθικου γερμανίου (bismuth germanium oxide-BGO). Εφαρμόσθηκε γεωμετρία τριών διαστάσεων (3D mode) με λήψεις διάρκειας 4 λεπτών σε 2 θέσεις απεικόνισης (bed position). Η CT 16 τομών διενεργείτο πριν την πραγματοποίηση της PET, χωρίς τη χορήγηση ενδοφλέβιου ή πόσιμου σκιαγραφικού. Η απεικόνιση με τη CT χαμηλής δόσης, χωρίς ηλεκτρομαγνητικό συγχρονισμό, χρησιμοποιήθηκε όχι μόνο για τη σύντηξη των εικόνων αλλά επίσης για τη δημιουργία χάρτη εξασθένησης για τη διόρθωση της απορρόφησης. Οι παράμετροι της υπολογιστικής τομογραφίας είχαν ως εξής: 30 mA, 110KV και πάχος εγκάρσιας εικόνας 1,25 mm. Οι εικόνες ανακατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας αλγόριθμο που βελτιστοποιεί την προσδοκώμενη ταξινόμηση υποσυνόλων και με τις ακόλουθες παραμέτρους ανακατασκευής (OSEM - Ordered Subsets Expectation Maximization Method) : τρεις επαναλήψεις και οκτώ υποσύνολα.

Μετρήσεις πρόσληψης FDG

Οι εικόνες PET/CT αξιολογήθηκαν μετά από διαβούλευση από δύο έμπειρους γιατρούς με ενδιαφέρον στην καρδιαγγειακή πυρηνική ιατρική. Ο καρωτιδικός διχασμός χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις πρόσληψης FDG ως τοπόσημο για τη βελτιστοποίηση της σύγκρισης με τα ιστολογικά αποτελέσματα. Κυκλικές περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs-regions of interest) εφαρμόστηκαν γύρω από το καρωτιδικό τοίχωμα σε κάθε εγκάρσια εικόνα PET/CT. Η πρόσληψη FDG σε κάθε ROI ημιποσοτικοποιήθηκε ως τυποποιημένη τιμή πρόσληψης, standardized uptake value (SUV) λαμβάνοντας μετρήσεις κάθε 3 mm από διαδοχικές εγκάρσιες εικόνες ξεκινώντας από τον καρωτιδικό διχασμό και μετακινούμενοι 2 cm άνωθεν

και κάτωθεν αυτού (Tawakol et al. 2013). Το SUV υπολογίστηκε ως ο λόγος συγκέντρωσης της ραδιενέργειας ιστού στο χρόνο T , $C_{PET}(T)$ (σε becquerel ανά gram) προς τη χορηγούμενη δόση (σε becquerels) κατά τον χρόνο της έγχυσης διαιρούμενη με το σωματικό βάρος (σε grams). Το SUV ουσιαστικά αντιπροσωπεύει το λόγο της μετρούμενης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου σε μια περιοχή ενδιαφέροντος προς την αναμενόμενη συγκέντρωση στην περιοχή ενδιαφέροντος, αν το ραδιοφάρμακο κατανέμοταν απολύτως ομοιόμορφα σε όλη τη μάζα του σώματος. Διαφορετικά, το SUV είναι ο ημιποσοτικός προσδιορισμός της συγκέντρωσης ραδιενέργειας σε μια περιοχή ενδιαφέροντος σε συγκεκριμένο χρόνο, προσαρμοσμένη στη χορηγούμενη δόση και το σωματικό βάρος του εξεταζομένου. Η ραδιενέργεια ιστού και η δόση διορθώθηκαν στο ίδιο χρονικό σημείο [$SUV_{BW} = C_{PET}(T) / (Δόση / Βάρος)$]. Το SUV συνήθως εκφράζεται ως καθαρός αριθμός.

Το SUV για κάθε καρωτίδα υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος της μέγιστης τιμής SUV (SUV_{max}) των εξεταζόμενων εγκάρσιων εικόνων. Η διόρθωση της πρόσληψης του αρτηριακού FDG για τον προερχόμενο από το κυκλοφορούν αίμα «θόρυβος» πραγματοποιήθηκε με το συνυπολογισμό της πρόσληψης αίματος εντός της σύστοιχης έσω σφαγίτιδας. Ειδικότερα, η μέγιστη τιμή του λόγου στόχος προς φόντο (TBR_{max}) υπολογίστηκε διαιρώντας τη μέση τιμή του SUV_{max} που μετρήθηκε στην κάθε καρωτίδα με το μέσο όρο της μέσης τιμής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (SUV_{mean}) της σύστοιχης έσω σφαγίτιδας φλέβας με την εφαρμογή εντός της ελλειψοειδούς περιοχής ενδιαφέροντος διαμέτρου 2 χιλιοστών (Buceri et al. 2016).

Μετρήσεις MWR

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε μετρήσεις MWR από δύο διαφορετικούς χειριστές. Η ακτινομετρία μικροκυμάτων (MWR) βασίζεται στη μέτρηση της έντασης της φυσικής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας των ιστών και έχει χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση κακοηθειών (Barrett and Myers 1975b, 1975a; Barrett, Myers, and Sadowsky 1980). Η ένταση είναι ανάλογη της θερμοκρασίας του ιστού. Η μεταβολή της θερμοκρασίας (θερμική

ετερογένεια), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταχύτερη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, πιθανότατα οφείλεται στην υψηλότερη μεταβολική δραστηριότητα των όγκων. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανατομικές μεταβολές, οι οποίες ανιχνεύονται με τις παραδοσιακές μεθόδους (υπέρηχοι, μαστογραφία, ψηλάφηση), έπονται των θερμικών μεταβολών.

Σύμφωνα με τους νόμους της φυσικής, κάθε αντικείμενο με θερμοκρασία μεγαλύτερη των 0°C εκπέμπει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε όλες τις συχνότητες και κυρίως στη συχνότητα των μικροκυμάτων. Αυτήν την ιδιότητα των σωμάτων εκμεταλλεύεται η ακτινομετρία μικροκυμάτων. Με έναν μορφομετατροπέα είναι δυνατή η καταγραφή του σήματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στη συχνότητα των μικροκυμάτων που εκπέμπεται από τους ιστούς ενός οργανισμού. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η καταγραφή της μέσης εσωτερικής θερμοκρασίας ενός ιστού. Το σήμα που καταγράφεται από τον μορφομετατροπέα ο οποίος είναι σε επαφή με το δέρμα υπολογίζεται από τον τύπο:

$$P = k T \Delta f$$

όπου

k: η σταθερά του Boltzmann ($1.38 \times 10^{-23} \text{Dg}/^\circ\text{K}$)

Δf : εύρος ζώνης του συστήματος και

T: Θερμοκρασία του βιολογικού αντικειμένου.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η τιμή του καταγραφόμενου σήματος είναι ανάλογη της θερμοκρασίας του βιολογικού ιστού. Όταν η θερμοκρασία του αντικειμένου είναι 36 °C, η ένταση του σήματος που καταγράφεται είναι $3 \times 10^{-13} \text{Watt}$. Ειδικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την λήψη και επεξεργασία των σημάτων.

Στην παρούσα μελέτη οι θερμογραφικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη συσκευή RTM-01-RES της εταιρείας RES-Ltd, ενός ακτινόμετρου μικροκυμάτων-συστήματος υπολογιστών (Bolton, UK). Το σύστημα μετρά τη θερμοκρασία των εσωτερικών ιστών σε συχνότητες

μικροκυμάτων. Συνοπτικά, το σύστημα διαθέτει κεραία με αισθητήρα μικροκυμάτων και την κεντρική μονάδα ανάλυσης. Η συσκευή συνδέεται με τον υπολογιστή με σειριακό τρόπο και έτσι το θερμοδιάγραμμα μπορεί να απεικονιστεί στην οθόνη του υπολογιστή. Η κεραία του αισθητήρα έχει διάμετρο 3,9 εκατοστά και ανιχνεύει ακτινοβολία μικροκυμάτων στα 2–5GHz, με ακρίβεια $\pm 0,20^{\circ}\text{C}$.

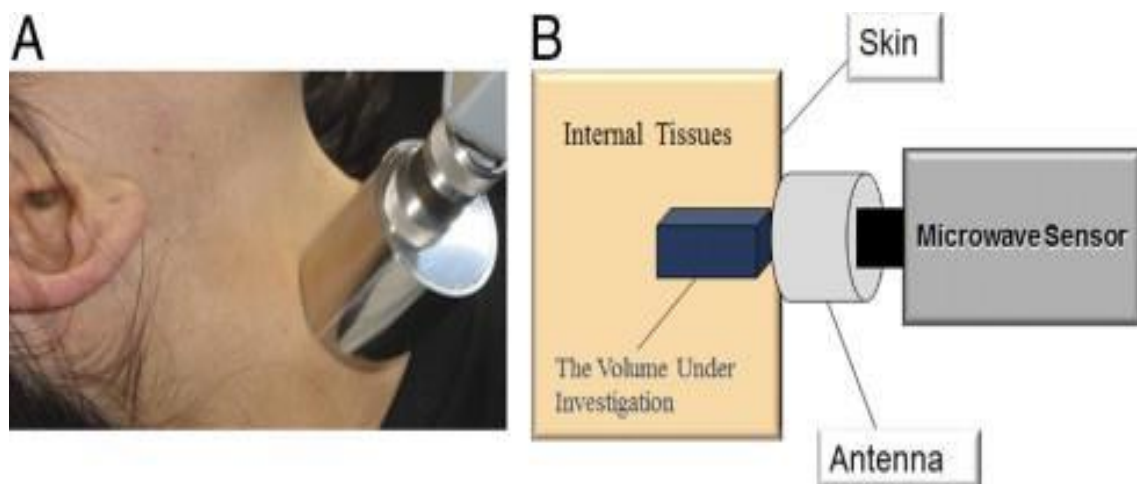
Ο χρόνος που απαιτείται για τη μέτρηση της εσωτερικής θερμοκρασίας είναι περίπου οκτώ δευτερόλεπτα. Η ορθογώνια περιοχή μέτρησης υπό τον αισθητήρα έχει πλάτος 3 cm, μήκος 2 cm και βάθος 3-7 cm, ανάλογα με την περιεκτικότητα του ιστού σε νερό. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής περιγράφονται αναλυτικότερα στον πίνακα 9.

Στοιχεία	Χαρακτηριστικά
Βάθος διάκρισης θερμικής ετερογένειας	3-7cm (βάση της συγκέντρωσης νερού)
Ακρίβεια στην μέτρηση της εσωτερικής θερμοκρασίας (32 - 38°C)	0,2°C
Χρόνος για την μέτρηση εσωτερικής θερμοκρασίας σε ένα σημείο	8 seconds
Διάμετρος μορφομετατροπέα	39 mm
Ακρίβεια θερμομέτρησης δέρματος	0,2°C
Χρόνος που απαιτείται για την μέτρηση θερμοκρασίας δέρματος σε ένα σημείο (32 - 38°C)	1 second
Βάρος συστήματος	4 kg
Παροχή ρεύματος	220 \pm 22 Volt , 1 phase, 50-60 Hz

Πίνακας 9. Τεχνικά χαρακτηριστικά συσκευής ακτινομετρίας μικροκυμάτων

Πρωτόκολλο Μέτρησης MWR

Διεξήχθησαν μετρήσεις MWR σε κάθε καρωτίδα πάνω από τα τα σημάδια που είχε αρχικά τοποθετήσει ο υπερηχογραφιστής (2cm άνωθεν έως 2cm κάτωθεν του καρωτιδικού διχασμού), ξεκινώντας από την εγγύς κοινή καρωτίδα και ακολούθως απομακρυνόμενοι από τον καρωτιδικό διχασμό. Πιο συγκεκριμένα, οι μετρήσεις θερμοκρασίας πραγματοποιήθηκαν υπό καθοδήγηση υπερήχων προκειμένου να διασφαλιστεί η μέτρηση των ίδιων σημείων με τα ROIs που αξιολογήθηκαν από το FDG-PET/CT. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, η κεραία μικροκυμάτων της συσκευής εφαρμοζόταν σε επαφή με το δέρμα υπό γωνία 90°. Η κεραία κρατήθηκε σε κάθε θέση για 10 δευτερόλεπτα, χρόνος που απαιτείται για να ενσωματώσει ο δέκτης τις εκπομπές μικροκυμάτων και για τη μετατροπή του μετρηθέντος σήματος σε θερμοκρασία από έναν μικροεπεξεργαστή.



Εικόνα 38: Α. Αναπαράσταση της μεθόδου θερμομέτρησης με τη συσκευή της ακτινομετρίας μικροκυμάτων. Β. Σχηματική απεικόνιση της περιοχής υπό μελέτη (volume under investigation)

Όλες οι μετρήσεις σε καθένα από τα τρία τμήματα πραγματοποιήθηκαν τρεις φορές για να εκτιμηθεί η αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου (συνολικά, εννέα μετρήσεις από κάθε χειριστή) σε θερμοκρασία δωματίου μεταξύ 20° και 24° C. Η θερμοκρασία κάθε τμήματος που χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω ανάλυση ήταν ο μέσος όρος των τριών θερμοκρασιών. Η διαφορά θερμοκρασίας (ΔT) ορίστηκε ως η μέγιστη θερμοκρασία μείον την ελάχιστη θερμοκρασία που ανιχνεύθηκε κατά μήκος των τμημάτων κάθε καρωτίδας. Η μέση τιμή των 2 ΔT που υπολογίστηκε από τις μετρήσεις των δύο διαφορετικών χειριστών χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση κάθε καρωτίδας.

Ιστολογική ανάλυση

Οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις ταξινομήθηκαν από δύο έμπειρους παθολόγους χωρίς γνώση των μετρήσεων από την ανάλυση των εικόνων της PET/CT όσο και των αποτελεσμάτων της MWR. Τα δείγματα ιστού στερεώθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα φορμαλίνης (HT50-1-1, Sigma-Aldrich Co.) για 48 ώρες και στη συνέχεια αφαιρέθηκαν σε αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA, Sigma-Aldrich Co.)

Ελήφθησαν τέσσερα τμήματα πάχους 1mm από τα τεμάχια παραφίνης και χρωματίστηκαν με ηωσίνη-αιματοξυλίνη με σκοπό την ιστολογική εξέταση κάτω από φωτομικροσκόπιο. Εκτελέστηκαν πρόσθετες χρώσεις για εναποθέσεις ασβεστίου και παρουσία ινώδους ιστού (von Kossa και Masson's trichrome, αντίστοιχα).

Οι αντικειμενοφόρες πλάκες ηωσίνης-αιματοξυλίνης ψηφιοποιήθηκαν με ψηφιακή κάμερα (Nikon DS-2MW, Nikon Corp., Tokyo) προσαρτημένη σε ένα φωτομικροσκόπιο (Nikon eclipse 80i, Nikon Corp.) κάτω από μεγέθυνση x 40 φορές και οι εικόνες αποθηκεύθηκαν ως μη συμπιεσμένα αρχεία σε μορφή bitmap.

Η έκταση του πυρήνα των λιπιδίων και η σοβαρότητα της ασβεστοποίησης αξιολογήθηκαν ημιποσοτικά. Ειδικότερα, ο συνολικός ιστός ανά αντικειμενοφόρο πλάκα χωρίστηκε σε τέσσερα ίσα μέρη και εφαρμόστηκε σκορ από 0-4 αναλόγως της έκτασης

του λιπιδικού πυρήνα ή της ασβεστοποίησης (0: όχι πυρήνας ή καθόλου ασβεστοποίηση, 1-4: παρουσία σε ένα, δύο, τρία ή όλα τα μέρη της οθόνης πυρήνα ή ασβεστοποίησης, αντίστοιχα). Για συγκρίσεις με την πρόσληψη FDG και ΔΤ, η έκταση του πυρήνα των λιπιδίων και η σοβαρότητα της ασβεστοποίησης κατηγοριοποιήθηκε ως εξής: χαμηλή (βαθμολογία 0 ή 1) και υψηλή (βαθμολογία 2-4).

Ανοσοϊστοχημική ανάλυση

Το σύμπλεγμα διαφοροποίησης 68 (CD68) χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης παρουσίας μακροφάγων και ο CD31 ως δείκτης πυκνότητας μικροαγγείων. Επιπλέον τμήματα πάχους 4 μm παρασκευάστηκαν για την ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Αποκέρωση παραφίνης και ανάκτηση αντιγόνων πραγματοποιήθηκαν ταυτόχρονα στα τμήματα αυτά πριν από την ανοσοϊστοχημική χρώση (Labvision PT-module, Thermo Scientific Inc., USA). Για την ανίχνευση των φλεγμονωδών κυττάρων και των μακροφάγων, καθώς και για την πυκνότητα των μικροαγγείων και τη νεοαγγειογένεση, τα ακόλουθα πρωτογενή αντισώματα χρησιμοποιήθηκαν: PGM1 κλώνος M0876 σε αραιώση 1: 500 και αντι-CD31, κλώνος JC70A προαραιωμένο (Dako, Δανία). Η EnVision τεχνική δύο βημάτων χρησιμοποιήθηκε ως δευτερεύον αντιδραστήριο (K-5007, Dako). Τα ιστοτεμάχια χρωματίστηκαν τελικά με διαμινοβενζιδίνη και στρώθηκαν στις αντικειμενοφόρους πλάκες.

Αναφορικά με τις αρχές αξιολόγησης της ανοσοϊστοχημείας, η έκφραση κάθε αντισώματος προσδιορίστηκε ως έντονη (3+), μέτρια (2+), χαμηλή (1+) ή απύσα (0+), Βάσει ενός ημι-ποσοτικού συστήματος βαθμονόμησης. Εάν η βαθμολογία του δείγματος ήταν ≤ 2 ή > 2 , η παρουσία αντισωμάτων χαρακτηρίστηκε ως χαμηλή ή υψηλή, αντίστοιχα (Faggioli et al. 2011).

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό (έκδοση 20, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm μία σταθερά απόκλιση, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Όλοι οι παράγοντες κινδύνου εξετάστηκαν για τυχόν αλληλεπιδράσεις. Το t-test μαθητή ή το τεστ Mann – Whitney U εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών, ανάλογα με την κανονική ή μη κατανομή των μεταβλητών. Τιμή του $p < 0,05$ θεωρήθηκε σημαντική. Για την εκτίμηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των τιμών ΔT και της συσχέτισης των παραμέτρων πρόσληψης FDG χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης του Pearson. Ένα $p < 0,05$ θεωρήθηκε σημαντικό.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωσή τους περί της μελέτης και το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας κάθε συμμετέχοντα φορέα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Συνολικά, 42 καρωτίδες από 21 ασθενείς με σημαντική στένωση της έσω καρωτίδας αναλύθηκαν. Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 70.43 ± 7.00 έτη. Το 85.7% ήταν άνδρες, ενώ η κατανομή των παραγόντων κινδύνου ήταν ως εξής: αρτηριακή υπέρταση εμφάνιζε το 85.7%, υπερλιπιδαιμία το 71.4%, σακχαρώδη διαβήτη το 42.9%, κληρονομικό ιστορικό ΣΝ το 23.8%, ενώ καπνιστές ήταν το 52.4% των ασθενών του δείγματος. Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 10.

Αριθμός ασθενών	21
Κλινικές παράμετροι	
Ηλικία (έτη)	70.43 ± 7.00
Άρρεν φύλο	18 (85.7)
Δυσλιπιδαιμία	15 (71.4)
Κάπνισμα	11 (52.4)
Σακχαρώδης διαβήτης	9 (42.9)
Αρτηριακή υπέρταση	18 (85.7)
BMI	26.93 ± 4.12
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	5 (23.8)
Στεφανιαία νόσος	4 (19)
Φαρμακευτική αγωγή	
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	11 (52.4)
Αναστολείς υποδοχέων P2Y12	12 (57.1)
ΑΜΕΑ	3 (14.3)
ΑΤΙΙ	11 (52.4)

B-αναστολείς	11 (52.4)
Στατίνες	21 (100)
Νιτρώδη	4 (19)
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	8 (38.1)

Πίνακας 10: Πληθυσμός μελέτης

BMI: δείκτης μάζας σώματος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΑΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ΑΤΠ: αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II

Ένας ασθενής είχε υποβληθεί προηγουμένως σε τοποθέτηση stent στην αντίπλευρη καρωτίδα. Στις καρωτίδες που αφαιρέθηκαν χειρουργικά (n=21) πραγματοποιήθηκε ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Ανατομικά, λειτουργικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των καρωτίδων των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 11.

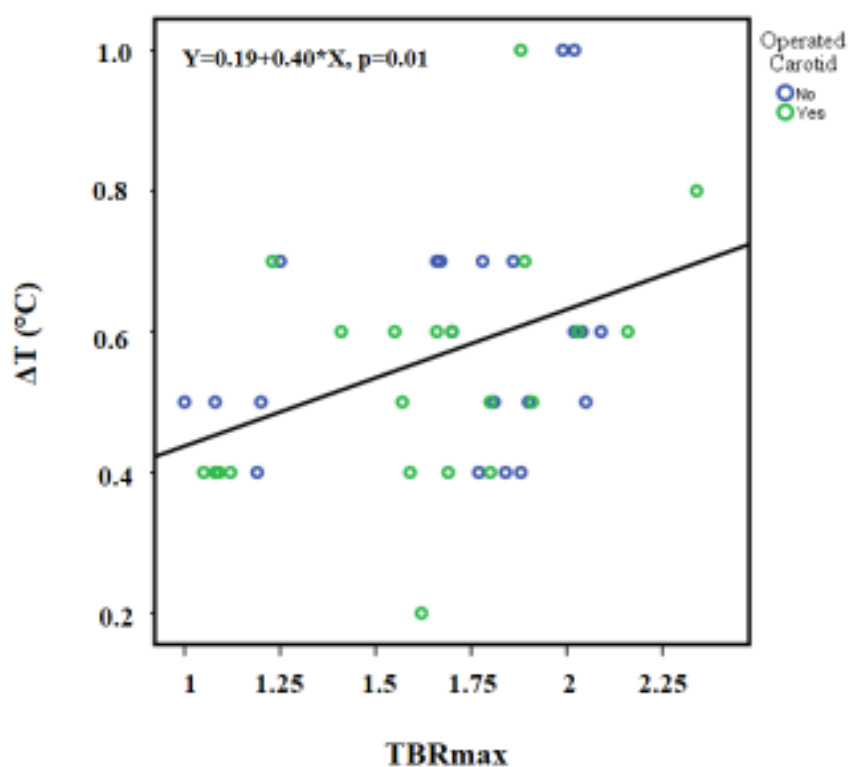
	Όλες οι καρωτίδες (n=42)	Χειρουργημένες (n=21)	Μη χειρουργημένες (n=21)	P
Αγγειογραφική στένωση (%)	59.21±38.77	87.95±7.26	30.48±35.60	<0.001
ΔT (°C)	0.57±0.17	0.54±0.17	0.60±0.17	0.29
TBR	1.67±0.35	1.63±0.36	1.7±0.35	0.48

Πίνακας 11: Ανατομικά, λειτουργικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των καρωτίδων των υπό μελέτη ασθενών

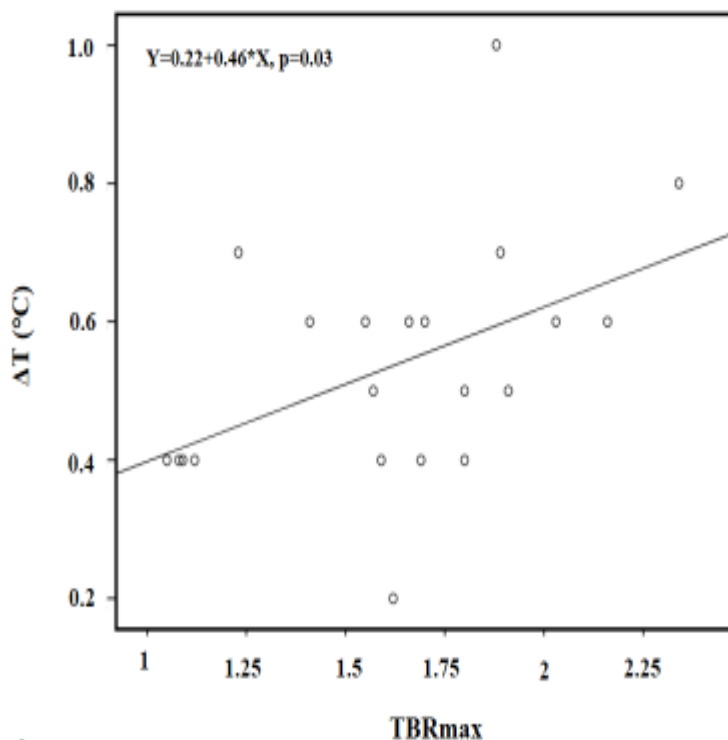
ΔT: διαφορά θερμοκρασίας, TBR: μέση τιμή του μέγιστου λόγου target-to-background

Σχέση μεταξύ μετρήσεων MWR και PET/CT

Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών ΔT και TBRmax ($R=0.40$, $P=0.01$, εικόνα 39). Όσον αφορά τις χειρουργημένες καρωτίδες μόνο, η συσχέτιση ήταν επίσης στατιστικά σημαντική $R=0.46$, $P=0.03$ (Εικόνα 40).



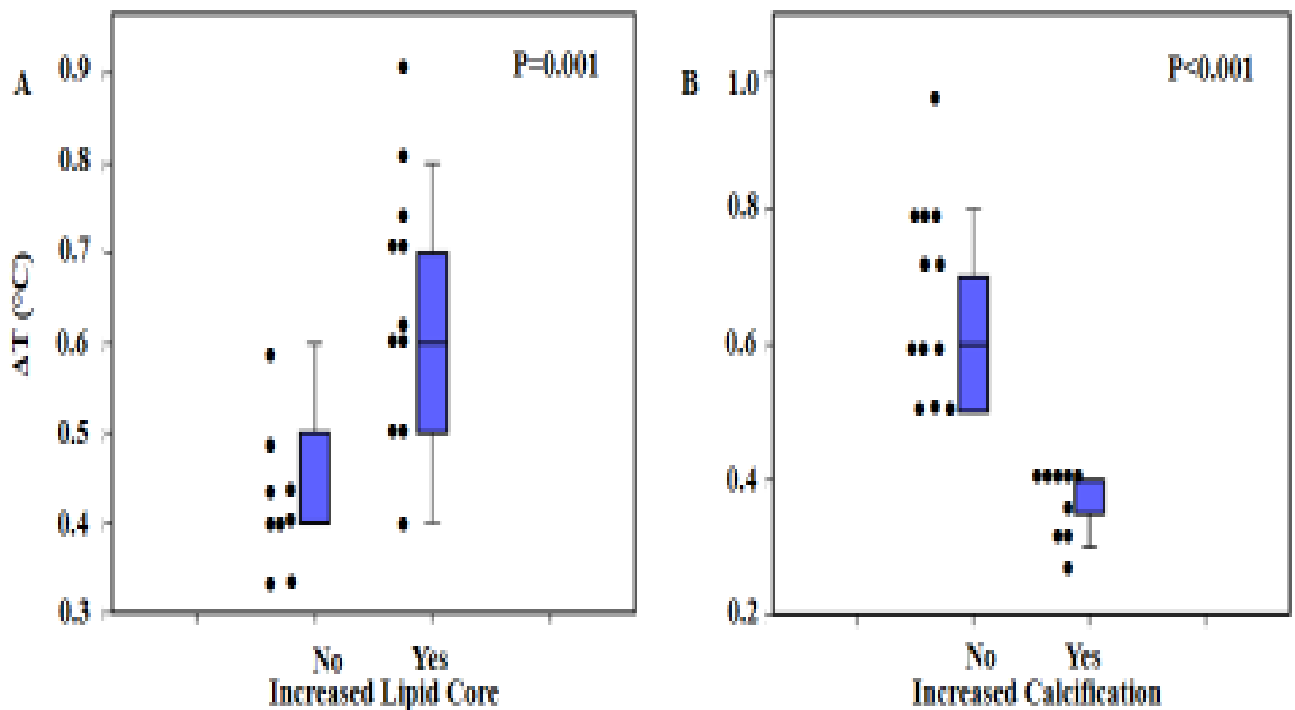
Εικόνα 39: Συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων της ακτινομετρίας μικροκυμάτων και της μέσης τιμής του μέγιστου λόγου target to background (TBRmax) τόσο στις χειρουργημένες (πράσινες κουκκίδες) όσο και στις μη χειρουργημένες καρωτίδες (μπλε κουκκίδες) του πληθυσμού της μελέτης. ΔT : διαφορές θερμοκρασίας



Εικόνα 40: Συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων ακτινομετρίας μικροκυμάτων και της μέσης τιμής του μέγιστου λόγου target to background ratio (TBRmax) στις χειρουργημένες καρωτίδες του υπό μελέτη πληθυσμού. ΔΤ : διαφορές θερμοκρασίας

Σύγκριση ιστολογικών χαρακτηριστικών πλάκας με μετρήσεις ΔΤ και PET/CT

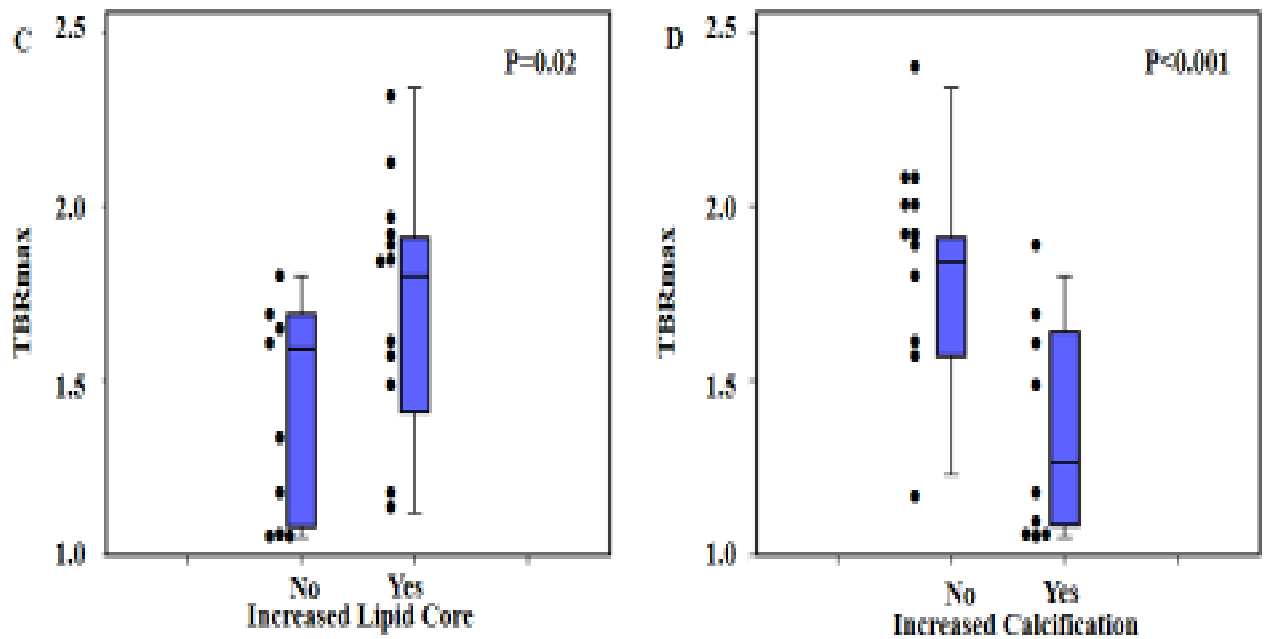
Οι τιμές ΔΤ των καρωτίδων ήταν υψηλότερες σε αθηρωματικές πλάκες που περιείχαν εκτεταμένο λιπώδη πυρήνα ($p = 0,001$) και χαμηλότερες σε αθηρώματα με εκτεταμένη ασβεστοποίηση ($p < 0,001$, εικόνα 41A, B).



Εικόνα 41: Διάγραμμα boxplot (θηκόγραμμα) των διαφορών θερμοκρασίας στις καρωτίδες και της πρόσληψης φθοροδοεοξυγλυκόζης (FDG) διαστρωματωμένες βάσει της έκτασης του λιπώδους πυρήνα και της εναπόθεσης ασβεστίου των καρωτιδικών πλακών. **Εικόνα 41A:** Οι πλάκες με αυξημένο λιπώδη πυρήνα είχαν υψηλότερες διαφορές θερμοκρασίας. **Εικόνα 41B:** Οι πλάκες με χαμηλή εναπόθεση ασβεστίου είχαν υψηλότερες διαφορές θερμοκρασίας. Παρουσιάζονται με κουκκίδες όλες οι μετρήσεις. ΔΤ: διαφορές θερμοκρασίας

Ομοίως, οι μετρήσεις PET / CT ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με πλάκες που περιείχαν εκτεταμένο λιπώδη πυρήνα ($p = 0,02$, εικόνα 41C).

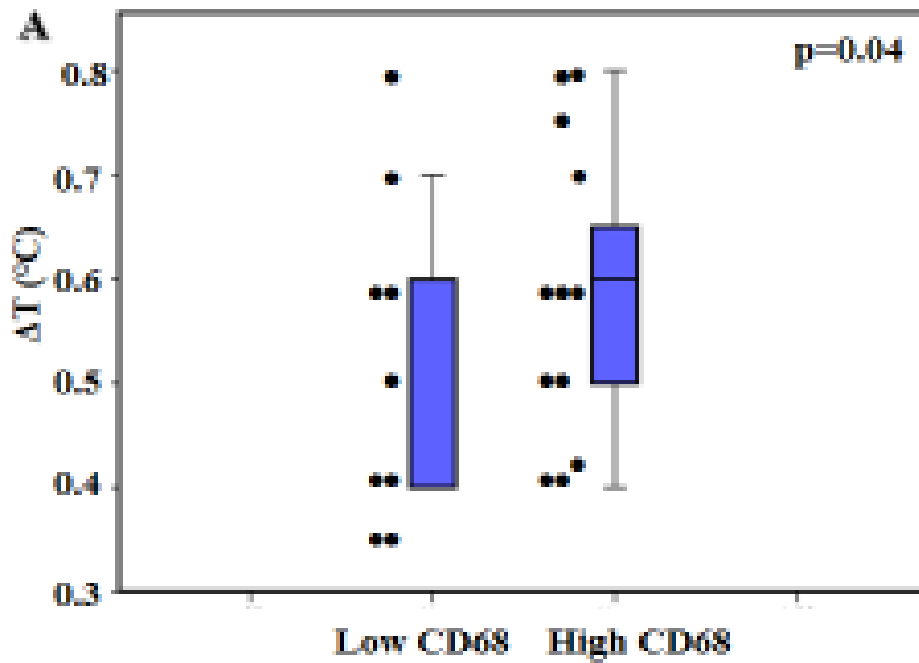
Αντίθετα, οι τιμές TBR των καρωτίδων ήταν χαμηλότερες σε ασθενείς με δείγματα που περιείχαν αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου ($p = 0,02$, εικόνα 41D) σε σύγκριση με εκείνους με περιορισμένη εναπόθεση ασβεστίου.



Εικόνα 41C: Οι πλάκες με αυξημένο λιπώδη πυρήνα είχαν υψηλότερες τιμές TBRmax. **Εικόνα 41D:** Οι πλάκες με αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου είχαν χαμηλότερες τιμές TBRmax. Παρουσιάζονται με κουκκίδες όλες οι μετρήσεις. TBRmax: μέγιστη τιμή λόγου στόχου προς φόντο (target-to-background ratio). ΔT: διαφορές θερμοκρασίας

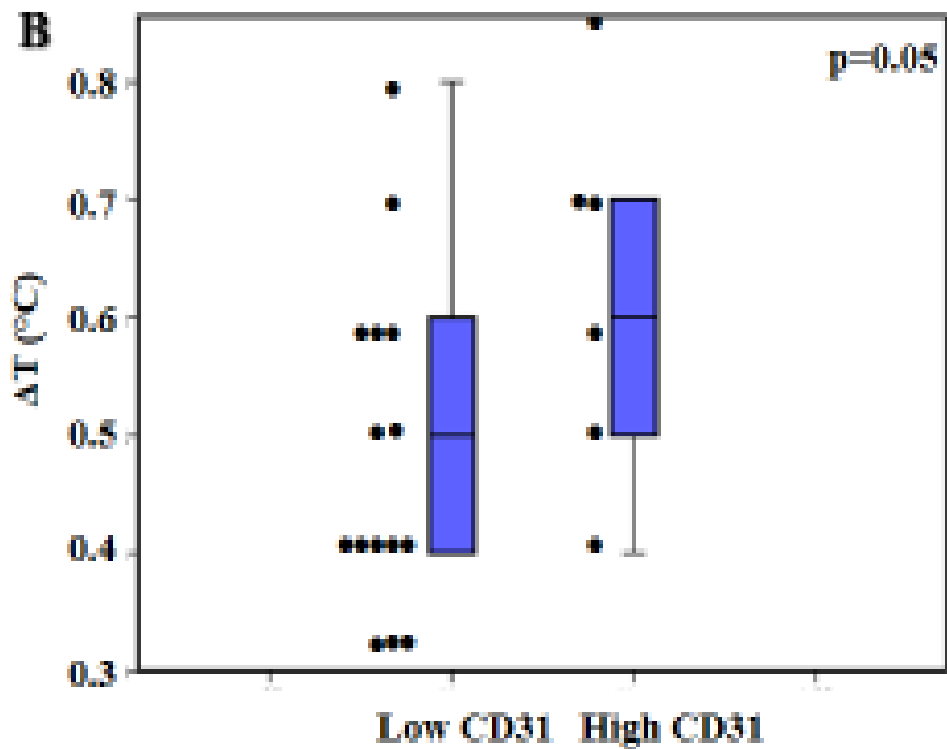
Σύγκριση ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών της καρωτιδικής πλάκας με τις μετρήσεις ΔT και PET/CT

Αναφορικά με τις μετρήσεις με την MWR, δείγματα καρωτιδικής ενδοτερεκτομής με υψηλά επίπεδα έκφρασης CD68 είχαν υψηλότερες τιμές ΔT σε σύγκριση με τα δείγματα με χαμηλή έκφραση CD68 (P=0.04, εικόνα 42A).



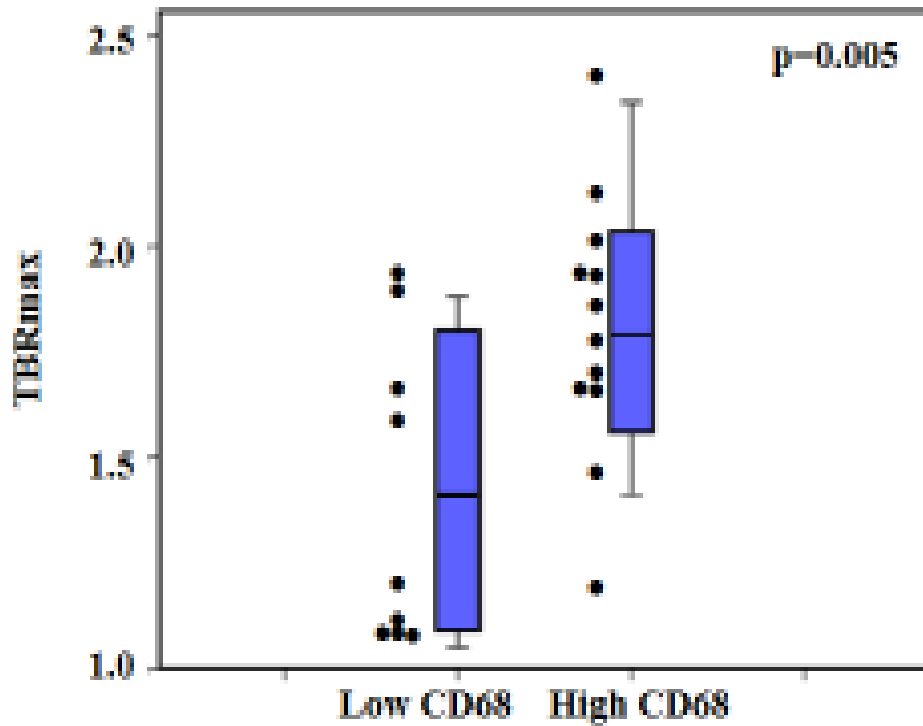
Εικόνα 42: Διάγραμμα boxplot (θηκόγραμμα) των διαφορών θερμοκρασίας και πρόσληψης φθοροδεοξυγλυκόζης (FDG) διαστρωματωμένες βάσει των χαρακτηριστικών ανοσοϊστοχημείας. **Εικόνα 42A:** Οι πλάκες με αυξημένη έκφραση του CD68 είχαν υψηλότερες τιμές ΔΤ. Παρουσιάζονται με κουκκίδες όλες οι μετρήσεις. ΔΤ: διαφορές θερμοκρασίας

Ομοίως, τα δείγματα με έντονη έκφραση CD31 παρουσίασαν υψηλότερες τιμές ΔΤ (P=0.05, εικόνα 42B).



Εικόνα 42B: Οι πλάκες με αυξημένη έκφραση του CD31 είχαν υψηλότερες τιμές ΔT . Παρουσιάζονται με κουκκίδες όλες οι μετρήσεις. ΔT : διαφορές θερμοκρασίας

Όπως συνέβη και με τις μετρήσεις ΔT , η έντονη έκφραση CD68 συσχετίστηκε με υψηλότερες τιμές καρωτιδικής TBR ($P=0.005$) σε σχέση με τα δείγματα με περιορισμένη έκφραση CD68 (εικόνα 42C).



Εικόνα 42C: Οι πλάκες με αυξημένη έκφραση του CD68 είχαν υψηλότερες TBRmax. Παρουσιάζονται με κουκκίδες όλες οι μετρήσεις. TBRmax: μέγιστη τιμή λόγου στόχου προς φόντο (target-to-background ratio).

Όσον αφορά την έκφραση CD31, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές πρόσληψης ραδιοφαρμάκου από τις μετρήσεις με PET / CT μεταξύ δειγμάτων με υψηλή και χαμηλή έκφραση (P=0.78).

Η διαστρωμάτωση των τιμών PET/CT και ΔT με βάση τα ιστολογικά και τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συνοψίζονται στον Πίνακα 12.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά (N=21)	Αναλυθείσες πλάκες	TBR	P	ΔT (°C)	P
Εναπόθεση ασβεστίου					
Υψηλή	9 (42.9)	1.35±0.30	<0.001	0.43±0.07	<0.001
Χαμηλή	12 (57.1)	1.80±0.31		0.65±0.16	
Έκταση λιπώδους πυρήνα					
Υψηλή	12 (57.1)	1.71±0.37	0.02	0.62±0.17	0.001
Χαμηλή	9 (42.9)	1.42±0.32		0.44±0.08	
Ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά (n=21)					
CD68					
Υψηλή	9 (42.9)	1.82±0.31	0.005	0.59±0.12	0.04
Χαμηλή	12 (57.1)	1.43±0.34		0.52±0.19	
CD31					
Υψηλή	6 (28.6)	1.63±0.24	0.78	0.64±0.22	0.05
Χαμηλή	15 (71.4)	1.59±0.42		0.52±0.13	

Πίνακας 12. Διαστρωμάτωση των τιμών FDG-PET / CT και ΔT με βάση τα ιστολογικά και τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα

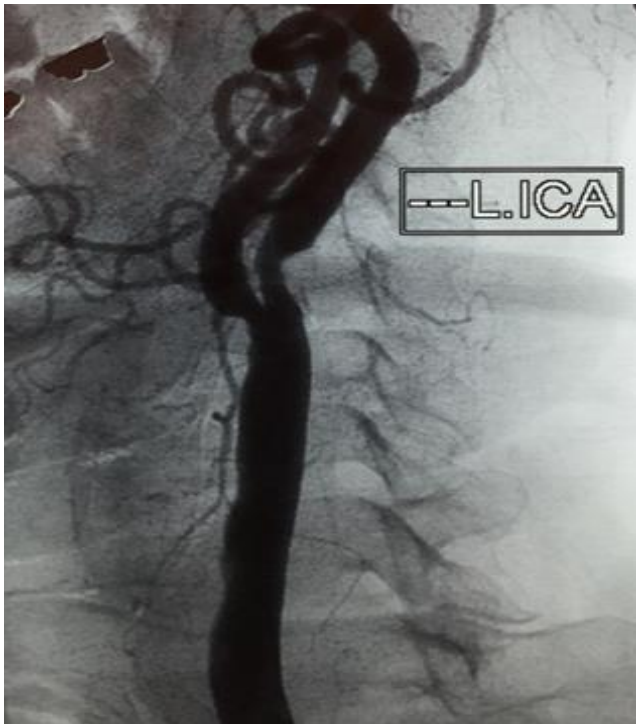
Σχέση μεταξύ των μετρήσεων MWR και PET/CT και της αγγειογραφικής στένωσης

Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της αγγειογραφικής στένωσης και των τιμών ΔT (R= 0.02, P=0.91). Όπως παρατηρήθηκε και με τα ευρήματα από τις μετρήσεις

MWR, δεν καταδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ των TBR μετρήσεων και το ποσοστό της στένωσης του αυλού ($R = 0.28$, $P=0.88$).

Προς απόδειξη των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν αντιπροσωπευτικές εικόνες παρατίθενται ακολούθως.

Περίπτωση 1^η: Ασθενής με ιστορικό ΑΕΕ (>6 μήνες), δυσλιπιδαιμίας και αρτηριακής υπέρτασης παρουσίασε ενδιάμεση στένωση στην αριστερή έσω καρωτίδα (50%) και σημαντική στένωση στη δεξιά έσω καρωτίδα (80%) κατά την απεικόνιση με ψηφιακή αγγειογραφία. (εικόνες 43A,B).

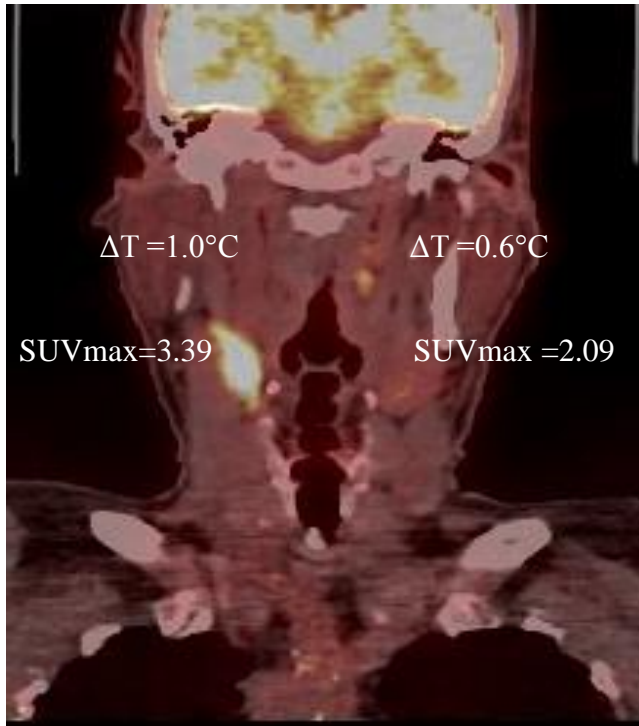


Εικόνα 43A : Ψηφιακή αγγειογραφία. Ενδιάμεση στένωση στην αριστερή έσω καρωτίδα.



Εικόνα 43B : Ψηφιακή αγγειογραφία. Σημαντική στένωση στη δεξιά έσω καρωτίδα.

Η αθηρωματική πλάκα στη δεξιά έσω στεφανιαία αρτηρία παρουσίασε μεγαλύτερη διαφορά θερμοκρασίας/θερμική ετερογένεια ($\Delta T = 1.0^{\circ}\text{C}$) και αυξημένη πρόσληψη FDG σε σχέση με την αριστερή έσω καρωτίδα ($\Delta T = 0.6^{\circ}\text{C}$), στην οποία παρατηρήθηκε χαμηλό σήμα πρόσληψης ραδιοφαρμάκου. (εικόνες 43Γ,Δ).



Εικόνα 43Γ: Εικόνα PET/CT τραχήλου σε στεφανιαίο επίπεδο. Σημαντική πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στη δεξιά καρωτίδα, ενώ περιορισμένο είναι το σήμα στην αριστερή.

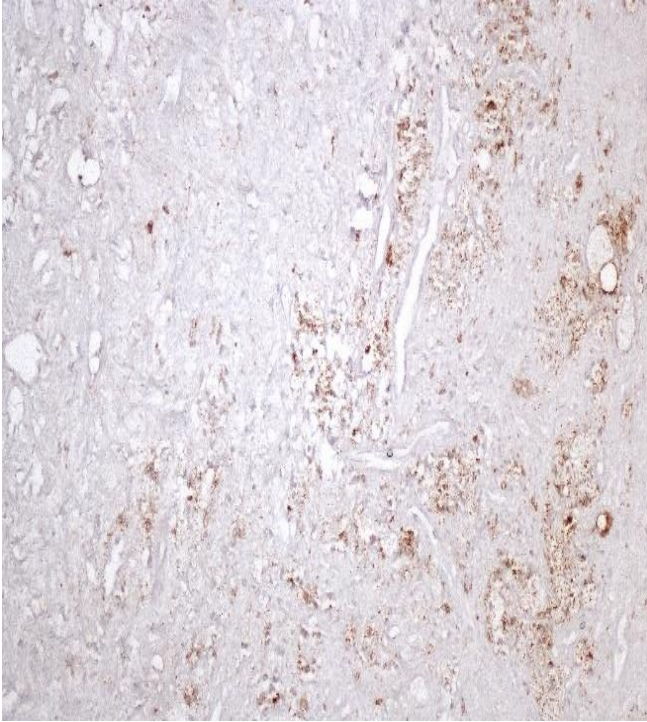


Εικόνα 43Α: Εικόνα PET/CT τραχήλου σε εγκάρσιο επίπεδο. Σημαντική πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στη δεξιά καρωτίδα, ενώ περιορισμένο είναι το σήμα στην αριστερή.

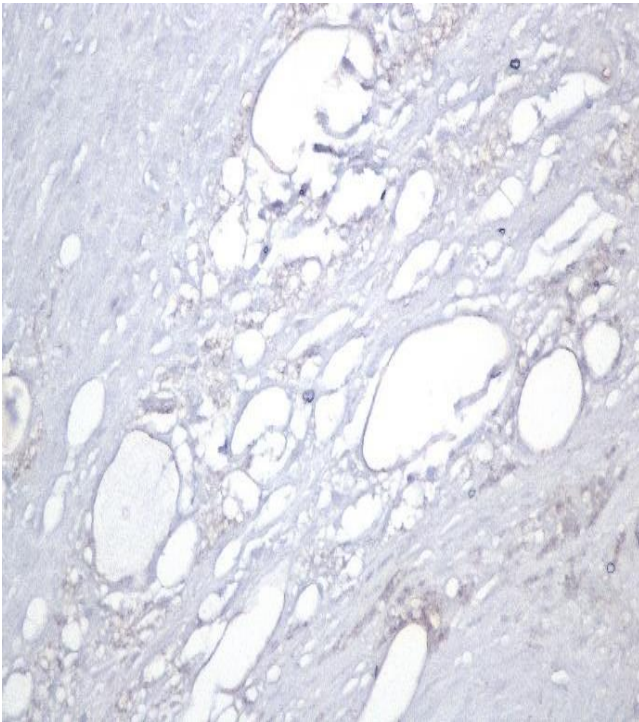
Η χρώση με αιματοξυλίνη-ηωσίνη ιστολογικού τεμαχίου από την εξαιρεθείσα δεξιά έσω καρωτίδα ανέδειξε αυξημένη έκταση του λιπώδους πυρήνα. (εικόνα 43Ε). Μετά από χρώση με CD68 και CD31 του ίδιου ιστολογικού τεμαχίου παρατηρήθηκαν αυξημένη έκφραση CD68 και ενδιάμεση έκφραση CD31.(εικόνες 43ΣΤ, Ζ)



Εικόνα 43Ε: Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Μεγάλος λιπώδης πυρήνας.



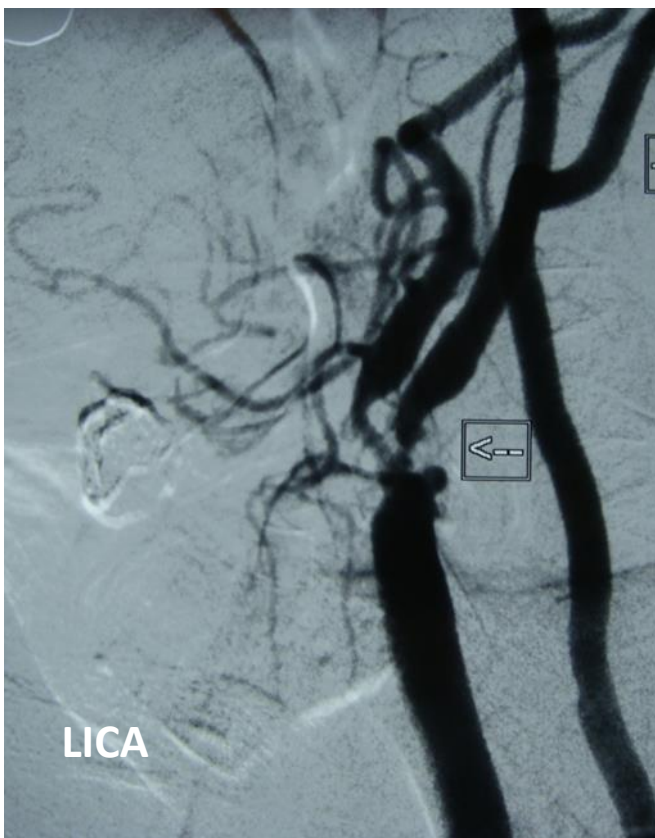
Εικόνα 43ΣΤ: Χρώση με CD68. Αυξημένη έκφραση CD68.



Εικόνα 43Ζ: Χρώση με CD31. Ενδιάμεση έκφραση CD31.

Περίπτωση 2^η: Ασθενής με ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης και θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, παρουσίασε σημαντική στένωση στην αριστερή έσω καρωτίδα. (εικόνες 44A,B)

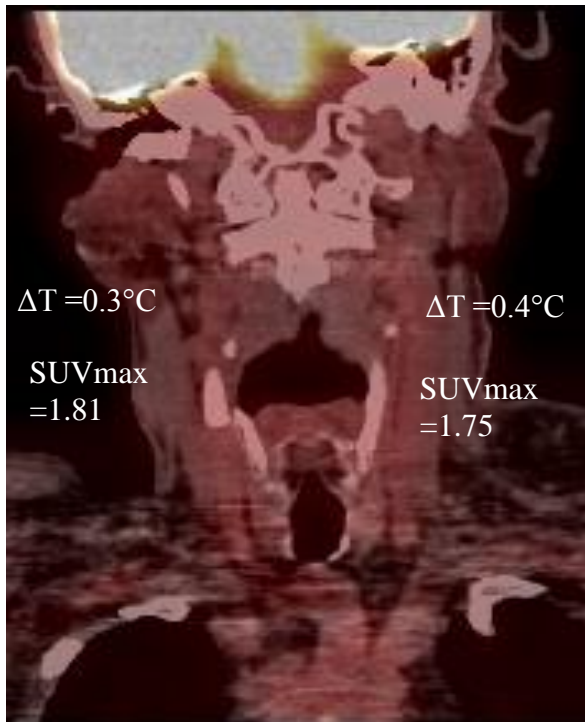
Η αριστερή έσω καρωτίδα παρουσίασε μικρή διαφορά θερμοκρασίας ($\Delta T = 0.3^{\circ}\text{C}$) και χαμηλή πρόσληψη FDG. Παρόμοια, περιορισμένη διαφορά θερμοκρασίας ($\Delta T = 0.4^{\circ}\text{C}$) και χαμηλή πρόσληψη ραδιοφαρμάκου μετρήθηκαν στη δεξιά καρωτίδα. (εικόνες 44Γ,Δ)



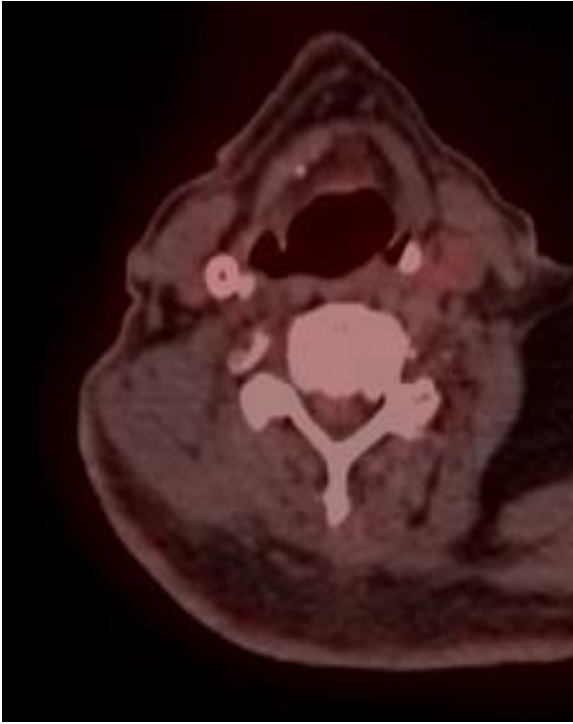
Εικόνα 44A : Ψηφιακή αγγειογραφία. Σημαντική στένωση στην αριστερή έσω καρωτίδα.



Εικόνα 44B : Ψηφιακή αγγειογραφία. Ενδιάμεσες στενώσεις στη δεξιά καρωτίδα.

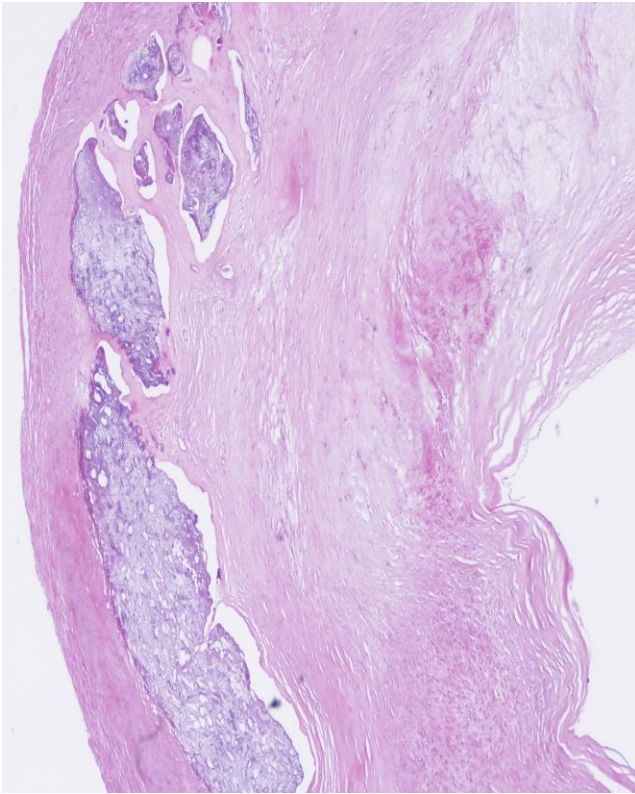


Εικόνα 44Γ: Εικόνα PET/CT τραχήλου σε στεφανιαίο επίπεδο. Περιορισμένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου και στις δύο καρωτίδες

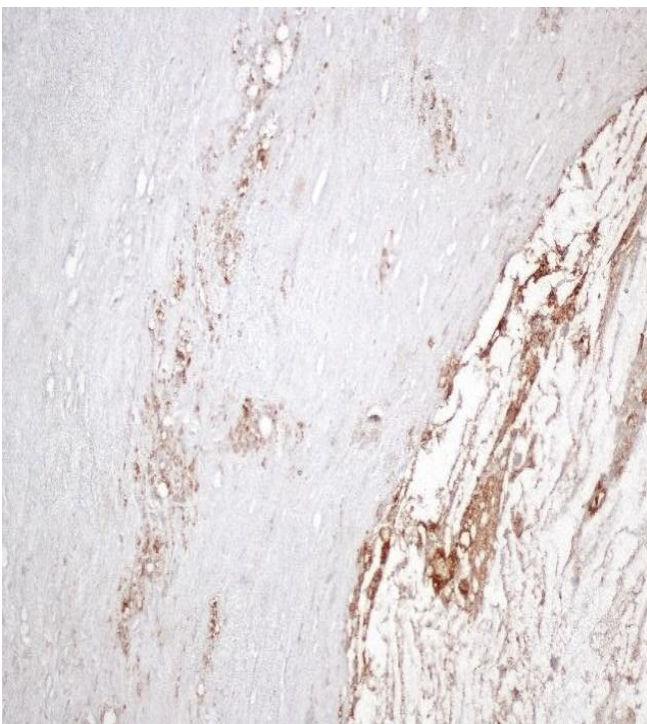


Εικόνα 44Δ: Εικόνα PET/CT τραχήλου σε εγκάρσιο επίπεδο. Περιορισμένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου και στις δύο καρωτίδες

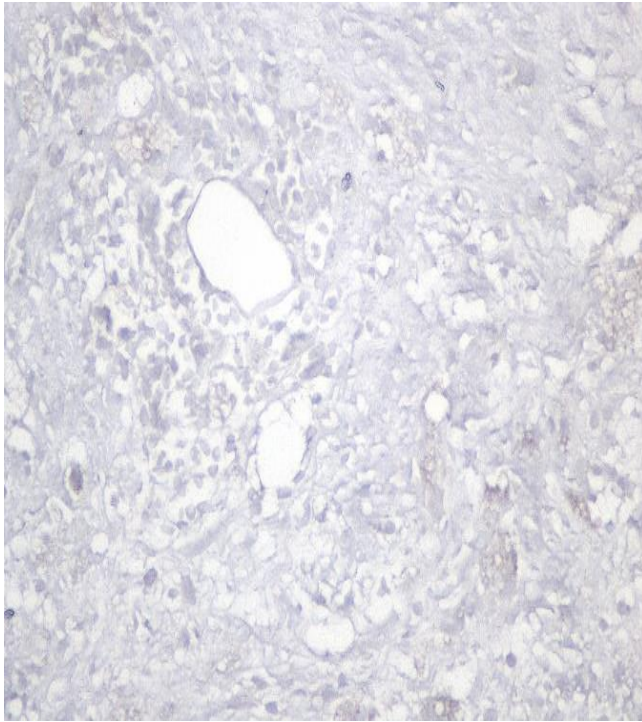
Η χρώση με αιματοξυλίνη-ηφωσίνη ιστολογικού τεμαχίου από την εξαιρεθείσα αριστερή έσω καρωτίδα ανέδειξε μειωμένη έκταση του λιπώδους πυρήνα. (εικόνα 44Ε). Μετά από χρώση με CD68 και CD31 του ίδιου ιστολογικού τεμαχίου παρατηρήθηκαν χαμηλή έκφραση CD68 και CD31.(εικόνες 44ΣΤ, Ζ)



Εικόνα 44Ε: Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Μικρής έκτασης λιπώδης πυρήνας.



Εικόνα 44ΣΤ: Χρώση με CD68. Μειωμένη έκφραση CD68.



Εικόνα 44Z: Χρώση με CD31. Μειωμένη έκφραση CD31.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με την παρούσα μελέτη καταδείχθηκε ότι (i) υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων θερμοκρασίας της καρωτίδας όπως εκτιμάται από την MWR και την πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από το καρωτιδικό τοίχωμα όπως εκτιμάται με την PET/CT, (ii) οι μετρήσεις και με τις δύο μεθόδους συνδέονται με ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα, και (iii) δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βαθμού στένωσης της καρωτίδας και του βαθμού φλεγμονής, όπως εκτιμάται από την MWR και την PET/CT.

Αν και ο ρόλος της τοπικής φλεγμονώδους ενεργοποίησης στην αποσταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας είναι καλά τεκμηριωμένη, (Libby 2012) η μη επεμβατική ποσοτικοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας εντός της πλάκας παραμένει δυσχερής (Evans et al. 2016; Tarkin et al. 2016; Toutouzas, Benetos, Karanasos, et al. 2015).

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι καρωτιδικές πλάκες με αυξημένη διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα εμφανίζουν υψηλότερες διαφορές θερμοκρασίας σε σύγκριση με αθηρώματα με χαμηλά επίπεδα φλεγμονής. (Casscells et al. 1996; Madjid et al. 2006). Παράγοντες όπως η μεταβολική δραστηριότητα των κυτταρικών συστατικών της πλάκας, η διάδοση της θερμότητας προς τους περιαγγειακούς ιστούς και αντιστρόφως, και η θερμική διάχυση μεταξύ αίματος και αρτηριακού τοιχώματος καθορίζουν την τελική μετρούμενη θερμοκρασία επιφάνειας πάνω από το αρτηριακό τοίχωμα, όπως αυτή εκτιμάται με την MWR (Diamantopoulos 2003).

Η MWR είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που μετατρέπει την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε συχνότητες μικροκυμάτων από τον εσωτερικό ιστό σε τιμές θερμοκρασίας και κατά συνέπεια, παρέχει ακριβή μέτρηση της θερμοκρασίας εσωτερικών ιστών του ασθενούς, με βάση την αρχή ότι η ένταση της ακτινοβολίας είναι ανάλογη με τη θερμοκρασία του ιστού (Toutouzas, Grassos, et al. 2012).

Ομοίως, ο ποσοτικός προσδιορισμός της τοπικής φλεγμονής στην αθηρωματική πλάκα με την PET/CT εξαρτάται από τη μεταβολική δραστηριότητα των φλεγμονωδών κυττάρων, καθώς η πρόσληψη FDG είναι ανάλογη της κυτταρικής κατανάλωσης γλυκόζης. Κατά συνέπεια, η σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη καταδεικνύει ότι και οι δύο αξιολογούν έμμεσα την έκταση της υποκείμενης φλεγμονώδους διαδικασίας στην καρωτιδική αθηροσκλήρωση.

Δείγματα αθηρωματικών καρωτιδικών πλακών οι οποίες αφαιρέθηκαν χειρουργικά, με εκτεταμένο πυρήνα λιπιδίων και περιορισμένη εναπόθεση ασβεστίου είχαν υψηλότερες τιμές ΔT και TBR. Επιπλέον, δείγματα αθηρωματικών καρωτιδικών πλακών οι οποίες αφαιρέθηκαν χειρουργικά, με υψηλή έκφραση CD68, το οποίο αποτελεί δείκτη παρουσίας των μακροφάγων και συνεπώς ευαλωτότητας της πλάκας, είχαν υψηλότερες τιμές ΔT σε σύγκριση με δείγματα με χαμηλή έκφραση CD68 (Toutouzas, Grassos, et al.

2012). Επιπρόσθετα, οι τιμές TBR ευρέθησαν υψηλότερες στις καρωτίδες με πλάκες με αυξημένη έκφραση του CD68 σε σύγκριση με καρωτίδες που περιείχαν πλάκες με χαμηλότερη έκφραση CD68. Τα ανωτέρω ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με προγενέστερες μελέτες, οι οποίες είχαν δείξει θετική σχέση μεταξύ της έντασης της χρώσης CD68 και της πρόσληψης FDG στην καρωτιδική νόσο. (Figueroa et al. 2012; Menezes et al. 2011; Rudd et al. 2002; Tawakol et al. 2006).

Σε συμφωνία με την προηγούμενη μελέτη μας (Toutouzas, Grassos, et al. 2012) όπου δείγματα καρωτίδων με υψηλή έκφραση VEGF παρουσίασαν υψηλότερες τιμές ΔT, στην παρούσα μελέτη καρωτιδικά δείγματα με αυξημένα επίπεδα CD31 παρουσίασαν υψηλότερη θερμική ετερογένεια. Ωστόσο, οι καρωτίδες με υψηλότερη έκφραση CD31 παρουσίασαν παρόμοια πρόσληψη FDG σε σύγκριση με εκείνες με χαμηλότερη έκφραση CD31. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα διαφέρει από τα ευρήματα των Taqueti και συν. (Taqueti et al. 2014) που ανέφεραν θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης FDG και των επιπέδων CD31. Η δυσαρμονία αυτή πιθανώς προέρχεται από μεθοδολογικές διαφορές. Ειδικότερα, στη μελέτη τους συμπεριλήφθηκε μεγαλύτερος αριθμός πλακών με υψηλά επίπεδα CD31 σε σύγκριση με τη δική μας, όπου οι πλάκες αξιολογήθηκαν ημι-ποσοτικά και σε ποσοστό 71,4% παρουσίασαν χαμηλή ή μέτρια έκφραση CD31.

Η φλεγμονή της καρωτιδικής πλάκας όπως ποσοτικοποιήθηκε με την MWR και την PET/CT δεν συσχετίστηκε με τον βαθμό στένωσης του αυλού όπως αξιολογήθηκε από την αγγειογραφία. Αυτό το εύρημα, που ήταν παρόμοιο με τα αποτελέσματα από προηγούμενες μελέτες (Figueroa et al. 2013; Moon et al. 2015) υποδηλώνουν ότι οι φλεγμονώδεις καρωτιδικές πλάκες δεν προκαλούν πάντα σοβαρή στένωση του αυλού. Αυτή η απόκλιση υπογραμμίζει τη συμπληρωματικότητα των ανατομικών και λειτουργικών μεθόδων αξιολόγησης της καρωτιδικής αθηροσκληρωτικής πλάκας και την ποικιλία των διαδικασιών που συμμετέχουν στην καρωτιδική αθηροσκλήρωση.

Επιπλέον, τόσο ο βαθμός πρόσληψης του ραδιενεργού ιχνηθέτη όσο και οι διαφορές θερμοκρασίας ήταν παρόμοιες στις χειρουργημένες και στις μη χειρουργημένες καρωτίδες κάθε ασθενούς. Αυτή η συμμετρία μεταξύ των αντίπλευρων καρωτίδων επιβεβαιώνει προηγούμενες μελέτες που απεικονίζουν τη συστηματική φύση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας (Benetos et al. 2015; Menezes et al. 2011; Myers et al. 2012; Toutouzas et al. 2013b).

Κλινικές επιπτώσεις

Σε αυτή τη μελέτη, οι μετρήσεις με την MWR συσχετίστηκαν με τα ευρήματα από την PET/CT. Και οι δύο τεχνικές επιτρέπουν μια έμμεση μη επεμβατική ανίχνευση της φλεγμονώδους ενεργοποίησης της αθηρωματικής πλάκας in vivo. Η PET/CT είναι πληρέστερη τεχνική από την MWR, καθώς μπορεί να προσφέρει ταυτόχρονα ανατομική και βιολογική χαρτογράφηση μιας αγγειακής τοιχωματικής βλάβης και οι μετρήσεις του συσχετίζονται σημαντικά με τα χαρακτηριστικά της αθηροσκληρωτικής πλάκας ακόμη και σε μικρό αριθμό δειγμάτων. Αν και η απεικόνιση με PET/CT αποτελεί μια ανώτερη τεχνική, μπορεί να μην είναι η προτιμώμενη μέθοδος για διαλογή πρώτης γραμμής λόγω περιορισμών κόστους. Αντίθετα, η MWR είναι μια ασφαλής και χωρίς ακτινβολία εξέταση και, ως εκ τούτου, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο αρχικού ελέγχου για την εκτίμηση της φλεγμονής της αθηρωματικής πλάκας. Μια τέτοια προσέγγιση πρέπει να δοκιμαστεί σε μια μεγαλύτερη προοπτική μελέτη, στην οποία μπορούν επίσης να προσδιοριστούν ο ακριβής αλγόριθμος χρήσης των MWR και PET/CT στην κλινική πράξη, καθώς και συγκεκριμένα όρια τιμών ΔT και μετρήσεων PET/CT για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Περιορισμοί μελέτης

Τόσο η MWR όσο και η PET/CT ποσοτικοποιούν έμμεσα την αγγειακή φλεγμονή. Οι μετρήσεις πιθανώς αντικατοπτρίζουν ένα σύνολο διαφορετικών πτυχών της φλεγμονώδους ενεργοποίησης συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης νεοαγγείωσης και της διήθησης των μακροφάγων. Ωστόσο, και οι δύο τεχνικές ανιχνεύουν παραμέτρους πιθανής ευαλωτότητας της αθηροσκληρωτικής πλάκας.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε επικάλυψη μετρήσεων και των δύο τεχνικών μεταξύ ευάλωτων και μη αθηρωμάτων, επηρεάζοντας ενδεχομένως την προβλεπτική αξία τους στη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη χρησιμότητά τους στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Σε κάθε περίπτωση, η συμπερίληψη ενός μέτριου αριθμού ασθενών δεν επιτρέπει τον προσδιορισμό συγκεκριμένων κατώτατων διαγνωστικών ορίων σε αυτή τη μελέτη.

Επιπλέον, η ακριβής χωροταξική αντιστοίχιση μεταξύ των μετρήσεων των MWR, PET/CT και των αναλυθέντων ιστολογικών δειγμάτων είναι ένας άλλος περιορισμός. Το πάχος κάθε εγκάρσιας εικόνας της PET/CT και της υπό μελέτη περιοχής της MWR διαφέρει από το πάχος του καρωτιδικού ιστού στον οποίο πραγματοποιήθηκε ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση, περιορισμός και ανάλογων προηγούμενων μελετών (Menezes et al. 2011; Tawakol et al. 2006).

Επιπλέον, η συρρίκνωση της πλάκας ως τεχνική για την αξιολόγηση της «ηλικίας» της κατά την ιστολογική ανάλυση, επεξεργασία που προτάθηκε από ορισμένους ερευνητές για ακριβέστερη συσχέτιση μεταξύ PET/CT, (Tawakol et al. 2006) MWR και ιστολογικών δεδομένων, δεν πραγματοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη.

Επιπλέον, αν και ο χρόνος σάρωσης στα 120 λεπτά μπορεί να είναι πιο κατάλληλος, (Blomberg et al. 2014; Bucerius et al. 2014, 2016) επιλέξαμε μικρότερο χρόνο πρόσληψης, καθώς ο αυξημένος χρόνος αναμονής είναι συχνά ανεπιθύμητος για έναν ασθενή και είναι πρακτικά δυσεφάρμοστος για μία μονάδα σαρωτή.

Τέλος, σε αυτή τη μελέτη, όπως και σε προηγούμενες, (Figueroa et al. 2012; Menezes et al. 2011; Rudd et al. 2002; Tawakol et al. 2006) ένας μέτριος αριθμός ασθενών που είχαν προγραμματιστεί για ενδοαρτηρεκτομή συμπεριλήφθηκαν. Ωστόσο, ακόμη και με αυτό το δείγμα πληθυσμού μελέτης, αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων των δύο μεθόδων και τα αποτελέσματα υποστηρίχθηκαν από τα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με σοβαρή καρωτιδική νόσο, οι διαφορές θερμοκρασίας του καρωτιδικού τοιχώματος όπως μετρούνται με την MWR συσχετίζονται με τις μετρήσεις PET/CT.

Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώνονται από ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα, αναδεικνύοντας σημαντικό ρόλο και των δύο (K. Toutouzas et al. 2014) τεχνικών για την *in vivo* μη επεμβατική αξιολόγηση της φλεγμονώδους ενεργοποίησης εντός της αθηρωματικής πλάκας. Υπήρχε επίσης έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του βαθμού στένωσης του αυλού της καρωτίδας και της υποκείμενης φλεγμονώδους διαδικασίας, όπως αξιολογήθηκαν από ανατομικές και λειτουργικές μεθόδους, αντίστοιχα, αντανακλώντας την ποικιλομορφία των διαδικασιών που εμπλέκονται στην καρωτιδική αθηροσκλήρωση (Tawakol et al. 2013).

Ο ακριβής κλινικός αλγόριθμος για τη χρήση των MWR και PET/CT, όπως επίσης και τα ακριβή όρια των μετρήσεων ΔT και PET/CT για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και τη

λήψη θεραπευτικών αποφάσεων μπορεί να καθορισθεί μόνο από μια μεγαλύτερη προοπτική μελέτη.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των μετρήσεων θερμοκρασίας με την ακτινομετρία μικροκυμάτων (microwave radiometry-MWR) και της πρόσληψης φθοριοδεοξυγλυκόζης (fluorodeoxyglucose-FDG) στο καρωτιδικό τοίχωμα και η εκτίμηση της συσχέτισής τους με τα ευρήματα της ιστολογικής και ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού καρωτιδική στένωση.

Μέθοδος και αποτελέσματα: Σε 21 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας, η φλεγμονή του καρωτιδικού τοιχώματος εκτιμήθηκε τόσο με FDG ποζιτρονική/αξονική τομογραφία (FDG-PET/CT), όσο και με τις μετρήσεις της ακτινομετρίας μικροκυμάτων. Η εκτίμηση της φλεγμονής των καρωτίδων με FDG-PET/CT ημιποσοτικοποιήθηκε ως ο λόγος στόχου προς τον περιβάλλοντα ιστό (target-to-background ratio-TBR) σε διαδοχικές μετρήσεις σε εγκάρσιες τομές 2 εκατοστά κάτωθεν έως 2 εκατοστά άνωθεν του καρωτιδικού διχασμού. Η διαφορά θερμοκρασίας (ΔT) με την ακτινομετρία μικροκυμάτων υπολογίσθηκε ως η διαφορά της μέγιστης μείον την ελάχιστη τιμή θερμοκρασίας στα αντίστοιχα καρωτιδικά τμήματα. Η έκταση του λιπώδους πυρήνα, η επασβέστωση καθώς και τα επίπεδα CD68 και CD31 προσδιορίστηκαν στα εκταμηθέντα καρωτιδικά ιστολογικά τμήματα. Παρατηρήθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών ΔT και της πρόσληψης FDG ($R = 0.40$, $P = 0.01$), αλλά όχι μεταξύ του βαθμού της αγγειογραφικής στένωσης και των τιμών ΔT ($R = 0.02$, $P = 0.91$) ή πρόσληψης ραδιοφαρμάκου ($R = -0.28$, $P = 0.86$). Οι ασθενείς με αθηρωματικές πλάκες πλούσιες σε λιπώδη πυρήνα ή χαμηλή επασβέστωση είχαν υψηλότερες τιμές

ΔT ($P = 0.001$ και $P < 0.001$, αντίστοιχα) και πρόσληψης ραδιοφαρμάκου ($P = 0.02$ and $P = 0.02$, αντίστοιχα). Οι ασθενείς με αθηρωματικές πλάκες που περιείχαν αυξημένα επίπεδα CD68 είχαν υψηλότερες τιμές ΔT και πρόσληψης ραδιοφαρμάκου.

Συμπέρασμα: Οι μετρήσεις θερμοκρασίας ως δείκτης φλεγμονής της καρωτιδικής πλάκας συσχετίστηκαν με τους απεικονιστικούς βιοδείκτες της ποζιτρονικής/τομογραφίας. Η ανωτέρω συσχέτιση επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα της ιστολογικής και ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης. Οι δομικές αλλαγές δεν συνδέονται με τη φλεγμονώδη διεργασία. Η σημασία των ανωτέρω ευρημάτων στη δαιστρομάτωση κινδύνου και στην αντιμετώπιση ασθενών με αθηροσκλήρωση καρωτίδων καθώς και ο ακριβής αλγόριθμος για δυναμική χρήση της MWR και της PET/CT στην κλινική πράξη θα πρέπει να διερευνηθεί.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Aims: To explore the relationship between temperature measurements derived by microwave radiometry (MWR) and carotid flurodeoxyglucose (FDG) uptake and assess their association with histological and immunohistochemistry findings in patients with high-grade carotid stenosis.

Methods and results: In 21 patients undergoing carotid endarterectomy, carotid inflammation was evaluated by both FDG positron emission/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging and MWR measurements. Carotid inflammation was assessed by PET/CT as target-to-background ratio (TBR) by obtaining measurements in consecutive axial slices 2 cm below to 2 cm above the carotid bifurcation. Temperature difference (DT) by MWR was assigned as the maximum–minimum temperature measurements over the corresponding carotid segments. The extent of

lipid core, calcification as well as CD68 and CD31 levels were also assessed. There was a significant correlation between DT values and FDG uptake ($R = 0.40$, $P = 0.01$), but no correlation between the degree of angiographic stenosis and DT values ($R = -0.02$, $P = 0.91$) or PET/CT measurements ($R = -0.28$, $P = 0.86$). Patients with plaques containing high lipid core extension or low calcification exhibited higher DT ($P = 0.001$ and $P < 0.001$, respectively) and FDG uptake values ($P = 0.02$ and $P = 0.02$, respectively). Patients with plaques containing increased CD68 expression exhibited higher DT and FDG uptake measurements.

Conclusion: Carotid plaque inflammation was evaluated by temperature measurements, which were correlated with FDG-PET/CT indices, confirmed by histopathology and immunohistochemistry findings. Structural changes did not predict inflammatory process. The implications of these findings in risk stratification and management of patients with carotid atherosclerosis and the precise algorithm for potential clinical utilization of MWR and PET/CT remain to be determined.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- A, Gisterå, and Hansson Gk. 2017. "The Immunology of Atherosclerosis." *Nature Reviews. Nephrology* 13(6). doi: 10.1038/nrneph.2017.51.
- Aboyans, Victor, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E. L. Bartelink, Martin Björck, Marianne Brodmann, Tina Cohnert, Jean-Philippe Collet, Martin Czerny, Marco De Carlo, Sebastian Debus, Christine Espinola-Klein, Thomas Kahan, Serge Kownator, Lucia Mazzolai, A. Ross Naylor, Marco Roffi, Joachim Röther, Muriel Sprynger, Michal Tendera, Gunnar Tepe, Maarit Venermo, Charalambos Vlachopoulos, Ileana Desormais, and ESC Scientific Document Group. 2018. "2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)." *European Heart Journal* 39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- Adams, H. P., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon, and E. E. Marsh. 1993. "Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for

- Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.” *Stroke* 24(1):35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
- Adraktas, Dionesia D., Elizabeth Tong, Andre D. Furtado, Su-Chun Cheng, and Max Wintermark. 2014. “Evolution of CT Imaging Features of Carotid Atherosclerotic Plaques in a 1-Year Prospective Cohort Study.” *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 24(1):1–6. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00705.x.
- Ahmed, B., and H. Al-Khaffaf. 2009. “Prevalence of Significant Asymptomatic Carotid Artery Disease in Patients with Peripheral Vascular Disease: A Meta-Analysis.” *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 37(3):262–71. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.10.017.
- Alaarg, Amr, Carlos Pérez-Medina, Josbert M. Metselaar, Matthias Nahrendorf, Zahi A. Fayad, Gert Storm, and Willem J. M. Mulder. 2017. “Applying Nanomedicine in Maladaptive Inflammation and Angiogenesis.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 119:143–58. doi: 10.1016/j.addr.2017.05.009.
- Alexandrova, N. A., W. C. Gibson, J. W. Norris, and R. Maggisano. 1996. “Carotid Artery Stenosis in Peripheral Vascular Disease.” *Journal of Vascular Surgery* 23(4):645–49. doi: 10.1016/s0741-5214(96)80045-0.
- Allahverdian, Sima, Ali Cyrus Chehroudi, Bruce M. McManus, Thomas Abraham, and Gordon A. Francis. 2014. “Contribution of Intimal Smooth Muscle Cells to Cholesterol Accumulation and Macrophage-like Cells in Human Atherosclerosis.” *Circulation* 129(15):1551–59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005015.
- Alpert, J. N. 1991. “Extracranial Carotid Artery. Current Concepts of Diagnosis and Management.” *Texas Heart Institute Journal* 18(2):93–97.
- Ambrose, J. A., M. A. Tannenbaum, D. Alexopoulos, C. E. Hjemdahl-Monsen, J. Leavy, M. Weiss, S. Borrico, R. Gorlin, and V. Fuster. 1988. “Angiographic Progression of Coronary Artery Disease and the Development of Myocardial Infarction.” *Journal of the American College of Cardiology* 12(1):56–62. doi: 10.1016/0735-1097(88)90356-7.
- Amento, E. P., N. Ehsani, H. Palmer, and P. Libby. 1991. “Cytokines and Growth Factors Positively and Negatively Regulate Interstitial Collagen Gene Expression in Human Vascular Smooth Muscle Cells.” *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology* 11(5):1223–30. doi: 10.1161/01.atv.11.5.1223.
- Anon. 1995a. “Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.” *JAMA* 273(18):1421–28.
- Anon. 1995b. “Risk of Stroke in the Distribution of an Asymptomatic Carotid Artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group.” *Lancet (London, England)* 345(8944):209–12.
- Anon. 1998. “Randomised Trial of Endarterectomy for Recently Symptomatic Carotid Stenosis: Final Results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST).” *Lancet (London, England)* 351(9113):1379–87.

- Arauz, Antonio, Leticia Hoyos, Marco Zenteno, Raul Mendoza, and Erik Alexanderson. 2007. "Carotid Plaque Inflammation Detected by 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. Pilot Study." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 109(5):409–12. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.02.012.
- Avril, N., S. Bense, S. I. Ziegler, J. Dose, W. Weber, C. Laubenbacher, W. Römer, F. Jänicke, and M. Schwaiger. 1997. "Breast Imaging with Fluorine-18-FDG PET: Quantitative Image Analysis." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 38(8):1186–91.
- Aziz, Kusai, Kevin Berger, Kate Claycombe, Ruiping Huang, Roshan Patel, and George S. Abela. 2008. "Noninvasive Detection and Localization of Vulnerable Plaque and Arterial Thrombosis with Computed Tomography Angiography/Positron Emission Tomography." *Circulation* 117(16):2061–70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652313.
- Bäck, Magnus, Daniel F. J. Ketelhuth, and Stefan Agewall. 2010. "Matrix Metalloproteinases in Atherothrombosis." *Progress in Cardiovascular Diseases* 52(5):410–28. doi: 10.1016/j.pcad.2009.12.002.
- Barnett, H. J., D. W. Taylor, M. Eliasziw, A. J. Fox, G. G. Ferguson, R. B. Haynes, R. N. Rankin, G. P. Clagett, V. C. Hachinski, D. L. Sackett, K. E. Thorpe, H. E. Meldrum, and J. D. Spence. 1998. "Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with Symptomatic Moderate or Severe Stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators." *The New England Journal of Medicine* 339(20):1415–25. doi: 10.1056/NEJM199811123392002.
- Barrett, A. H., and P. C. Myers. 1975a. "Microwave Thermography: A Method of Detecting Subsurface Thermal Patterns." *Bibliotheca Radiologica* (6):45–56.
- Barrett, A. H., and P. C. Myers. 1975b. "Subcutaneous Temperatures: A Method of Noninvasive Sensing." *Science (New York, N.Y.)* 190(4215):669–71. doi: 10.1126/science.1188361.
- Barrett, A. H., P. C. Myers, and N. L. Sadowsky. 1980. "Microwave Thermography in the Detection of Breast Cancer." *AJR. American Journal of Roentgenology* 134(2):365–68. doi: 10.2214/ajr.134.2.365.
- Benagiano, Marisa, Mario M. D'Elios, Amedeo Amedei, Annalisa Azzurri, Ruurd van der Zee, Alessandra Ciervo, Gianni Rombolà, Sergio Romagnani, Antonio Cassone, and Gianfranco Del Prete. 2005. "Human 60-KDa Heat Shock Protein Is a Target Autoantigen of T Cells Derived from Atherosclerotic Plaques." *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 174(10):6509–17. doi: 10.4049/jimmunol.174.10.6509.
- Benetos, Georgios, Konstantinos Toutouzas, Maria Drakopoulou, Elias Tolis, Constantina Masoura, Charalampia Nikolaou, Dorothea Tsekoura, Eleftherios Tsiamis, Harris Grassos, Elias Siores, Christodoulos Stefanadis, and Dimitris Tousoulis. 2015. "Bilateral Symmetry of Local Inflammatory Activation in Human Carotid Atherosclerotic Plaques." *Hellenic Journal of Cardiology: HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese* 56(2):118–24.
- Benetos, Georgios, Konstantinos Toutouzas, Ioannis Matsoukis, Maria Drakopoulou, Fotini Mitropoulou, Iosif Koutagiari, Charalampia Nikolaou, Konstantinos Stathogiannis, Elias Siores, and Dimitris Tousoulis. 2016. "Female Gender Is Independently

- Associated with Increased Carotid Temperatures in Patients with Coronary Artery Disease.” *International Journal of Cardiology* 219:130–35. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.006.
- Ben-Haim, Simona, Svetislav Gacinovic, and Ora Israel. 2009. “Cardiovascular Infection and Inflammation.” *Seminars in Nuclear Medicine* 39(2):103–14. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.10.004.
- Ben-Haim, Simona, Ela Kupzov, Ada Tamir, Alex Frenkel, and Ora Israel. 2006. “Changing Patterns of Abnormal Vascular Wall F-18 Fluorodeoxyglucose Uptake on Follow-up PET/CT Studies.” *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 13(6):791–800. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.07.008.
- Biasucci, L. M., A. Vitelli, G. Liuzzo, S. Altamura, G. Caligiuri, C. Monaco, A. G. Rebuzzi, G. Ciliberto, and A. Maseri. 1996. “Elevated Levels of Interleukin-6 in Unstable Angina.” *Circulation* 94(5):874–77. doi: 10.1161/01.cir.94.5.874.
- Björkbacka, Harry, Vidya V. Kunjathoor, Kathryn J. Moore, Stephanie Koehn, Christine M. Ordija, Melinda A. Lee, Terry Means, Kristen Halmen, Andrew D. Luster, Douglas T. Golenbock, and Mason W. Freeman. 2004. “Reduced Atherosclerosis in MyD88-Null Mice Links Elevated Serum Cholesterol Levels to Activation of Innate Immunity Signaling Pathways.” *Nature Medicine* 10(4):416–21. doi: 10.1038/nm1008.
- Bleeker-Rovers, C. P., F. J. Vos, F. H. M. Corstens, and W. J. G. Oyen. 2008. “Imaging of Infectious Diseases Using [18F] Fluorodeoxyglucose PET.” *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society Of...* 52(1):17–29.
- Blomberg, Björn A., Anders Thomassen, Richard A. P. Takx, Malene G. Hildebrandt, Jane A. Simonsen, Karen M. Buch-Olsen, Axel C. P. Diederichsen, Hans Mickley, Abass Alavi, and Poul F. Højlund-Carlsen. 2014. “Delayed ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose PET/CT Imaging Improves Quantitation of Atherosclerotic Plaque Inflammation: Results from the CAMONA Study.” *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 21(3):588–97. doi: 10.1007/s12350-014-9884-6.
- Bobryshev, Y. V., and R. S. Lord. 1998. “Mapping of Vascular Dendritic Cells in Atherosclerotic Arteries Suggests Their Involvement in Local Immune-Inflammatory Reactions.” *Cardiovascular Research* 37(3):799–810. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00229-0.
- Bourantas, Christos V., Hector M. Garcia-Garcia, Vasim Farooq, Akiko Maehara, Ke Xu, Philippe Gènéreux, Roberto Diletti, Takashi Muramatsu, Martin Fahy, Giora Weisz, Gregg W. Stone, and Patrick W. Serruys. 2013. “Clinical and Angiographic Characteristics of Patients Likely to Have Vulnerable Plaques: Analysis from the PROSPECT Study.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 6(12):1263–72. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.04.015.
- Boyle, Joseph J., Heather A. Harrington, Emma Piper, Kay Elderfield, Jaroslav Stark, Robert C. Landis, and Dorian O. Haskard. 2009. “Coronary Intraplaque Hemorrhage Evokes a Novel Atheroprotective Macrophage Phenotype.” *The American Journal of Pathology* 174(3):1097–1108. doi: 10.2353/ajpath.2009.080431.

- Bucci, Monica, Carina Mari Aparici, Randy Hawkins, Steve Bacharach, Carole Schrek, Suchun Cheng, Elizabeth Tong, Sandeep Arora, Eugenio Parati, and Max Wintermark. 2014. "Validation of FDG Uptake in the Arterial Wall as an Imaging Biomarker of Atherosclerotic Plaques with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography (FDG-PET/CT)." *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 24(2):117–23. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00740.x.
- Bucerius, Jan, Fabien Hyafil, Hein J. Verberne, Riemer H. J. A. Slart, Oliver Lindner, Roberto Sciagra, Denis Agostini, Christopher Übleis, Alessia Gimelli, Marcus Hacker, and Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). 2016. "Position Paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET Imaging of Atherosclerosis." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43(4):780–92. doi: 10.1007/s00259-015-3259-3.
- Bucerius, Jan, Venkatesh Mani, Colin Moncrieff, Josef Machac, Valentin Fuster, Michael E. Farkouh, Ahmed Tawakol, James H. F. Rudd, and Zahi A. Fayad. 2014. "Optimizing 18F-FDG PET/CT Imaging of Vessel Wall Inflammation: The Impact of 18F-FDG Circulation Time, Injected Dose, Uptake Parameters, and Fasting Blood Glucose Levels." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41(2):369–83. doi: 10.1007/s00259-013-2569-6.
- Budinger, T. F., A. Berson, E. R. McVeigh, R. I. Pettigrew, G. M. Pohost, J. T. Watson, and S. A. Wickline. 1998. "Cardiac MR Imaging: Report of a Working Group Sponsored by the National Heart, Lung, and Blood Institute." *Radiology* 208(3):573–76. doi: 10.1148/radiology.208.3.9722831.
- Buono, Chiara, Joshua J. Anzinger, Marcelo Amar, and Howard S. Kruth. 2009. "Fluorescent Pegylated Nanoparticles Demonstrate Fluid-Phase Pinocytosis by Macrophages in Mouse Atherosclerotic Lesions." *The Journal of Clinical Investigation* 119(5):1373–81. doi: 10.1172/JCI35548.
- Burke, A. P., F. D. Kolodgie, A. Farb, D. K. Weber, G. T. Malcom, J. Smialek, and R. Virmani. 2001. "Healed Plaque Ruptures and Sudden Coronary Death: Evidence That Subclinical Rupture Has a Role in Plaque Progression." *Circulation* 103(7):934–40. doi: 10.1161/01.cir.103.7.934.
- Büther, Florian, Mohammad Dawood, Lars Stegger, Frank Wübbeling, Michael Schäfers, Otmar Schober, and Klaus P. Schäfers. 2009. "List Mode-Driven Cardiac and Respiratory Gating in PET." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 50(5):674–81. doi: 10.2967/jnumed.108.059204.
- Cai, Jianming, Thomas S. Hatsukami, Marina S. Ferguson, William S. Kerwin, Tobias Saam, Baocheng Chu, Norihide Takaya, Nayak L. Polissar, and Chun Yuan. 2005. "In Vivo Quantitative Measurement of Intact Fibrous Cap and Lipid-Rich Necrotic Core Size in Atherosclerotic Carotid Plaque: Comparison of High-Resolution, Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Histology." *Circulation* 112(22):3437–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528174.
- Casscells, W., B. Hathorn, M. David, T. Krabach, W. K. Vaughn, H. A. McAllister, G. Bearman, and J. T. Willerson. 1996. "Thermal Detection of Cellular Infiltrates in Living Atherosclerotic Plaques: Possible Implications for Plaque Rupture and Thrombosis." *Lancet (London, England)* 347(9013):1447–51. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91684-0.

- Chaturvedi, S. 1998. "Medical, Surgical, and Interventional Treatment for Carotid Artery Disease." *Clinical Neuropharmacology* 21(4):205–14.
- Chatzikonstantinou, A., and M. G. Hennerici. 2009. "[Carotid stenosis: is the distinction between 'symptomatic' and 'asymptomatic' obsolete?]." *Der Internist* 50(11):1191–99. doi: 10.1007/s00108-009-2468-x.
- Chen, Wengen, and Vasken Dilsizian. 2013. "Targeted PET/CT Imaging of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: Microcalcification with Sodium Fluoride and Inflammation with Fluorodeoxyglucose." *Current Cardiology Reports* 15(6):364. doi: 10.1007/s11886-013-0364-4.
- Cheng, Victor Y., Piotr J. Slomka, Ludovic Le Meunier, Balaji K. Tamarappoo, Ryo Nakazato, Damini Dey, and Daniel S. Berman. 2012. "Coronary Arterial 18F-FDG Uptake by Fusion of PET and Coronary CT Angiography at Sites of Percutaneous Stenting for Acute Myocardial Infarction and Stable Coronary Artery Disease." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 53(4):575–83. doi: 10.2967/jnumed.111.097550.
- Chin, Calvin W. L., Tania A. Pawade, David E. Newby, and Marc R. Dweck. 2015. "Risk Stratification in Patients With Aortic Stenosis Using Novel Imaging Approaches." *Circulation. Cardiovascular Imaging* 8(8):e003421. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003421.
- Chinetti-Gbaguidi, Giulia, Morgane Baron, Mohamed Amine Bouhleb, Jonathan Vanhoutte, Corinne Copin, Yasmine Sebti, Bruno Derudas, Thérèse Mayi, Gael Bories, Anne Tailleur, Stéphane Haulon, Christophe Zawadzki, Brigitte Jude, and Bart Staels. 2011. "Human Atherosclerotic Plaque Alternative Macrophages Display Low Cholesterol Handling but High Phagocytosis Because of Distinct Activities of the PPAR γ and LXRA Pathways." *Circulation Research* 108(8):985–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233775.
- Choi, Yun-Seok, Ho-Joong Youn, Woo-Baek Chung, Hui-Jeong Hwang, Dong-Hyeon Lee, Chul-Soo Park, Jae-Beom Lee, Pum-Joon Kim, Wook-Sung Chung, Man-Young Lee, Kie-Bae Seung, and Yong-Ahn Chung. 2011. "Uptake of F-18 FDG and Ultrasound Analysis of Carotid Plaque." *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 18(2):267–72. doi: 10.1007/s12350-011-9338-3.
- Choo, Eun Ho, Eun Ji Han, Chan Joon Kim, Sung Hoon Kim, Joo Hyun O, Kiyuk Chang, and Ki Bae Seung. 2018. "Effect of Pioglitazone in Combination with Moderate Dose Statin on Atherosclerotic Inflammation: Randomized Controlled Clinical Trial Using Serial FDG-PET/CT." *Korean Circulation Journal* 48(7):591–601. doi: 10.4070/kcj.2017.0029.
- Chowdhury, Mohammed M., Jason M. Tarkin, Mazen S. Albaghdadi, Nicholas R. Evans, Elizabeth P. V. Le, Thomas B. Berrett, Umar Sadat, Francis R. Joshi, Elizabeth A. Warburton, John R. Buscombe, Paul D. Hayes, Marc R. Dweck, David E. Newby, James H. F. Rudd, and Patrick A. Coughlin. 2020. "Vascular Positron Emission Tomography and Restenosis in Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Prospective Clinical Study." *JACC. Cardiovascular Imaging* 13(4):1008–17. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.031.
- Chowdhury, Mohammed M., Jason M. Tarkin, Nicholas R. Evans, Elizabeth Le, Elizabeth A. Warburton, Paul D. Hayes, James H. F. Rudd, and Patrick A. Coughlin. 2018. "18F-

- FDG Uptake on PET/CT in Symptomatic versus Asymptomatic Carotid Disease: A Meta-Analysis.” *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 56(2):172–79. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.03.028.
- Clark, T. G., M. F. G. Murphy, and P. M. Rothwell. 2003. “Long Term Risks of Stroke, Myocardial Infarction, and Vascular Death in ‘Low Risk’ Patients with a Non-Recent Transient Ischaemic Attack.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74(5):577–80. doi: 10.1136/jnnp.74.5.577.
- Clarke, Murray C. H., Nichola Figg, Janet J. Maguire, Anthony P. Davenport, Martin Goddard, Trevor D. Littlewood, and Martin R. Bennett. 2006. “Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells Induces Features of Plaque Vulnerability in Atherosclerosis.” *Nature Medicine* 12(9):1075–80. doi: 10.1038/nm1459.
- Clement, Marc, Kevin Guedj, Francesco Andreatta, Marion Morvan, Laetitia Bey, Jamila Khallou-Laschet, Anh-Thu Gaston, Sandrine Delbosc, Jean-Marc Alsac, Patrick Bruneval, Catherine Deschildre, Marie Le Borgne, Yves Castier, Hye-Jung Kim, Harvey Cantor, Jean-Baptiste Michel, Giuseppina Caligiuri, and Antonino Nicoletti. 2015. “Control of the T Follicular Helper-Germinal Center B-Cell Axis by CD8⁺ Regulatory T Cells Limits Atherosclerosis and Tertiary Lymphoid Organ Development.” *Circulation* 131(6):560–70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010988.
- Cuffy, Madison C., Amanda M. Silverio, Lingfeng Qin, Yinong Wang, Raymond Eid, Gerald Brandacher, Fadi G. Lakkis, Dietmar Fuchs, Jordan S. Pober, and George Tellides. 2007. “Induction of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Vascular Smooth Muscle Cells by Interferon-Gamma Contributes to Medial Immunoprivilege.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 179(8):5246–54. doi: 10.4049/jimmunol.179.8.5246.
- Cuisset, Thomas, Christophe Beauloye, Narbeh Melikian, Michalis Hamilos, Jaydeep Sarma, Giovanna Sarno, Maria Naslund, Leif Smith, Frans Van de Vosse, Nico H. J. Pijls, and Bernard De Bruyne. 2009. “In Vitro and in Vivo Studies on Thermistor-Based Intracoronary Temperature Measurements: Effect of Pressure and Flow.” *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 73(2):224–30. doi: 10.1002/ccd.21780.
- Cybulsky, M. I., and M. A. Gimbrone. 1991. “Endothelial Expression of a Mononuclear Leukocyte Adhesion Molecule during Atherogenesis.” *Science (New York, N.Y.)* 251(4995):788–91. doi: 10.1126/science.1990440.
- Davies, John R., James H. F. Rudd, Tim D. Fryer, Martin J. Graves, John C. Clark, Peter J. Kirkpatrick, Jonathan H. Gillard, Elizabeth A. Warburton, and Peter L. Weissberg. 2005. “Identification of Culprit Lesions after Transient Ischemic Attack by Combined 18F Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography and High-Resolution Magnetic Resonance Imaging.” *Stroke* 36(12):2642–47. doi: 10.1161/01.STR.0000190896.67743.b1.
- Davies, M. J. 1996. “Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995.” *Circulation* 94(8):2013–20. doi: 10.1161/01.cir.94.8.2013.
- Den Ruijter, Hester M., Sanne A. E. Peters, Todd J. Anderson, Annie R. Britton, Jacqueline M. Dekker, Marinus J. Eijkemans, Gunnar Engström, Gregory W. Evans, Jacqueline

- de Graaf, Diederick E. Grobbee, Bo Hedblad, Albert Hofman, Suzanne Holewijn, Ai Ikeda, Maryam Kavousi, Kazuo Kitagawa, Akihiko Kitamura, Hendrik Koffijberg, Eva M. Lonn, Matthias W. Lorenz, Ellisiv B. Mathiesen, Giel Nijpels, Shuhei Okazaki, Daniel H. O'Leary, Joseph F. Polak, Jackie F. Price, Christine Robertson, Christopher M. Rembold, Maria Rosvall, Tatjana Rundek, Jukka T. Salonen, Matthias Sitzer, Coen D. A. Stehouwer, Jacqueline C. Witteman, Karel G. Moons, and Michiel L. Bots. 2012. "Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction: A Meta-Analysis." *JAMA* 308(8):796–803. doi: 10.1001/jama.2012.9630.
- Deuell, Kate Ann, Andrea Callegari, Cecilia M. Giachelli, Michael E. Rosenfeld, and Marta Scatena. 2012. "RANKL Enhances Macrophage Paracrine Pro-Calcific Activity in High Phosphate-Treated Smooth Muscle Cells: Dependence on IL-6 and TNF- α ." *Journal of Vascular Research* 49(6):510–21. doi: 10.1159/000341216.
- Diamantopoulos, Leonidas. 2003. "Arterial Wall Thermography." *Journal of Interventional Cardiology* 16(3):261–66. doi: 10.1034/j.1600-0854.2003.8041.x.
- van Dijk, A. C., M. T. B. Truijman, B. Hussain, T. Zadi, G. Saiedie, A. a. J. de Rotte, M. I. Liem, A. F. W. van der Steen, M. J. a. P. Daemen, P. J. Koudstaal, P. J. Nederkoorn, J. Hendrikse, M. E. Kooi, and A. van der Lugt. 2015. "Intraplaque Hemorrhage and the Plaque Surface in Carotid Atherosclerosis: The Plaque At RISK Study (PARISK)." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 36(11):2127–33. doi: 10.3174/ajnr.A4414.
- Dudek, Dariusz, Lukasz Rzeszutko, Jacek Legutko, Marcin Wizimirski, Michał Chyrchel, Bernadetta Witanek, and Jacek S. Dubiel. 2005. "[High-risk coronary artery plaques diagnosed by intracoronary thermography]." *Kardiologia Polska* 62(4):383–89.
- Duewell, Peter, Hajime Kono, Katey J. Rayner, Cherilyn M. Sirois, Gregory Vladimer, Franz G. Bauernfeind, George S. Abela, Luigi Franchi, Gabriel Nuñez, Max Schnurr, Terje Espevik, Egil Lien, Katherine A. Fitzgerald, Kenneth L. Rock, Kathryn J. Moore, Samuel D. Wright, Veit Hornung, and Eicke Latz. 2010. "NLRP3 Inflammasomes Are Required for Atherogenesis and Activated by Cholesterol Crystals." *Nature* 464(7293):1357–61. doi: 10.1038/nature08938.
- Duivenvoorden, Raphaël, Venkatesh Mani, Mark Woodward, David Kallend, Gabriela Suchankova, Valentin Fuster, James H. F. Rudd, Ahmed Tawakol, Michael E. Farkouh, and Zahi A. Fayad. 2013. "Relationship of Serum Inflammatory Biomarkers with Plaque Inflammation Assessed by FDG PET/CT: The Dal-PLAQUE Study." *JACC. Cardiovascular Imaging* 6(10):1087–94. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.009.
- Dunér, Pontus, Fong To, Karsten Beckmann, Harry Björkbacka, Gunilla Nordin Fredrikson, Jan Nilsson, and Eva Bengtsson. 2011. "Immunization of ApoE^{-/-} Mice with Aldehyde-Modified Fibronectin Inhibits the Development of Atherosclerosis." *Cardiovascular Research* 91(3):528–36. doi: 10.1093/cvr/cvr101.
- Edfeldt, Kristina, Jesper Swedenborg, Göran K. Hansson, and Zhong-qun Yan. 2002. "Expression of Toll-like Receptors in Human Atherosclerotic Lesions: A Possible Pathway for Plaque Activation." *Circulation* 105(10):1158–61.
- Ehara, Shoichi, Yoshiki Kobayashi, Minoru Yoshiyama, Kenei Shimada, Yoshihisa Shimada, Daiju Fukuda, Yasuhiro Nakamura, Hajime Yamashita, Hiroyuki Yamagishi, Kazuhide Takeuchi, Takahiko Naruko, Kazuo Haze, Anton E. Becker, Junichi Yoshikawa, and Makiko Ueda. 2004. "Spotty Calcification Typifies the Culprit

Plaque in Patients with Acute Myocardial Infarction: An Intravascular Ultrasound Study.” *Circulation* 110(22):3424–29. doi: 10.1161/01.CIR.0000148131.41425.E9.

- Elkhwad, Maysoun, James H. F. Rudd, Lea Sarov-Blat, Gengqian Cai, Richard Wells, L. Ceri Davies, David J. Collier, Michael S. Marber, Robin P. Choudhury, Zahi A. Fayad, Ahmed Tawakol, Fergus V. Gleeson, John J. Lepore, Bill Davis, Robert N. Willette, Ian B. Wilkinson, Dennis L. Sprecher, and Joseph Cheriyan. 2012. “Effects of P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibition on Vascular and Systemic Inflammation in Patients with Atherosclerosis.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 5(9):911–22. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.02.016.
- Elmaleh, D. R., A. J. Fischman, A. Tawakol, A. Zhu, T. M. Shoup, U. Hoffmann, A. L. Brownell, and P. C. Zamecnik. 2006. “Detection of Inflamed Atherosclerotic Lesions with Diadenosine-5',5''-P1,P4-Tetraphosphate (Ap4A) and Positron-Emission Tomography.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(43):15992–96. doi: 10.1073/pnas.0607246103.
- Emami, Hamed, Esad Vucic, Sharath Subramanian, Amr Abdelbaky, Zahi A. Fayad, Shuyan Du, Eli Roth, Christie M. Ballantyne, Emile R. Mohler, Michael E. Farkouh, Joonyoung Kim, Matthew Farmer, Li Li, Alexander Ehlgren, Thomas H. Langenickel, Linda Velasquez, Wendy Hayes, and Ahmed Tawakol. 2015. “The Effect of BMS-582949, a P38 Mitogen-Activated Protein Kinase (P38 MAPK) Inhibitor on Arterial Inflammation: A Multicenter FDG-PET Trial.” *Atherosclerosis* 240(2):490–96. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.039.
- Evans, Nicholas R., Jason M. Tarkin, Mohammed M. Chowdhury, Elizabeth A. Warburton, and James H. F. Rudd. 2016. “PET Imaging of Atherosclerotic Disease: Advancing Plaque Assessment from Anatomy to Pathophysiology.” *Current Atherosclerosis Reports* 18(6):30. doi: 10.1007/s11883-016-0584-3.
- Faggioli, G. L., R. Pini, R. Mauro, G. Pasquinelli, S. Fittipaldi, A. Freyrie, C. Serra, and A. Stella. 2011. “Identification of Carotid ‘vulnerable Plaque’ by Contrast-Enhanced Ultrasonography: Correlation with Plaque Histology, Symptoms and Cerebral Computed Tomography.” *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 41(2):238–48. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.11.002.
- Falk, E., and A. Fernández-Ortiz. 1995. “Role of Thrombosis in Atherosclerosis and Its Complications.” *The American Journal of Cardiology* 75(6):3B-11B. doi: 10.1016/0002-9149(95)80003-b.
- Falk, E., P. K. Shah, and V. Fuster. 1995. “Coronary Plaque Disruption.” *Circulation* 92(3):657–71. doi: 10.1161/01.cir.92.3.657.
- Fayad, Hadi J., Frederic Lamare, Catherine Cheze Le Rest, Valentino Bettinardi, and Dimitris Visvikis. 2013. “Generation of 4-Dimensional CT Images Based on 4-Dimensional PET-Derived Motion Fields.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 54(4):631–38. doi: 10.2967/jnumed.112.110809.
- Fayad, Zahi A., Venkatesh Mani, Mark Woodward, David Kallend, Markus Abt, Tracy Burgess, Valentin Fuster, Christie M. Ballantyne, Evan A. Stein, Jean-Claude Tardif, James H. F. Rudd, Michael E. Farkouh, Ahmed Tawakol, and dal-PLAQUE Investigators. 2011. “Safety and Efficacy of Dalcetrapib on Atherosclerotic Disease Using Novel Non-Invasive Multimodality Imaging (Dal-PLAQUE): A Randomised

- Clinical Trial.” *Lancet (London, England)* 378(9802):1547–59. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61383-4.
- Feigin, Valery L., Carlene M. M. Lawes, Derrick A. Bennett, and Craig S. Anderson. 2003. “Stroke Epidemiology: A Review of Population-Based Studies of Incidence, Prevalence, and Case-Fatality in the Late 20th Century.” *The Lancet. Neurology* 2(1):43–53. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00266-7.
- Feil, Susanne, Birgit Fehrenbacher, Robert Lukowski, Frank Essmann, Klaus Schulze-Osthoff, Martin Schaller, and Robert Feil. 2014. “Transdifferentiation of Vascular Smooth Muscle Cells to Macrophage-like Cells during Atherogenesis.” *Circulation Research* 115(7):662–67. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304634.
- Fernández-Friera, Leticia, Valentín Fuster, Beatriz López-Melgar, Belén Oliva, Javier Sánchez-González, Angel Macías, Braulio Pérez-Asenjo, Daniel Zamudio, Juan C. Alonso-Farto, Samuel España, José Mendiguren, Héctor Bueno, Jose M. García-Ruiz, Borja Ibañez, Antonio Fernández-Ortiz, and Javier Sanz. 2019. “Vascular Inflammation in Subclinical Atherosclerosis Detected by Hybrid PET/MRI.” *Journal of the American College of Cardiology* 73(12):1371–82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.075.
- Figuroa, Amparo L., Amr Abdelbaky, Quynh A. Truong, Erin Corsini, Megan H. MacNabb, Zachary R. Lavender, Meredith A. Lawler, Steven K. Grinspoon, Thomas J. Brady, Khurram Nasir, Udo Hoffmann, and Ahmed Tawakol. 2013. “Measurement of Arterial Activity on Routine FDG PET/CT Images Improves Prediction of Risk of Future CV Events.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 6(12):1250–59. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.006.
- Figuroa, Amparo L., Sharath S. Subramanian, Ricardo C. Cury, Quynh A. Truong, Joseph A. Gardecki, Guillermo J. Tearney, Udo Hoffmann, Thomas J. Brady, and Ahmed Tawakol. 2012. “Distribution of Inflammation within Carotid Atherosclerotic Plaques with High-Risk Morphological Features: A Comparison between Positron Emission Tomography Activity, Plaque Morphology, and Histopathology.” *Circulation. Cardiovascular Imaging* 5(1):69–77. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.959478.
- Fine-Edelstein, J. S., P. A. Wolf, D. H. O’Leary, H. Poehlman, A. J. Belanger, C. S. Kase, and R. B. D’Agostino. 1994. “Precursors of Extracranial Carotid Atherosclerosis in the Framingham Study.” *Neurology* 44(6):1046–50. doi: 10.1212/wnl.44.6.1046.
- Folco, Eduardo J., Yuri Sheikine, Viviane Z. Rocha, Thomas Christen, Eugenia Shvartz, Galina K. Sukhova, Marcelo F. Di Carli, and Peter Libby. 2011. “Hypoxia but Not Inflammation Augments Glucose Uptake in Human Macrophages: Implications for Imaging Atherosclerosis with 18fluorine-Labeled 2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography.” *Journal of the American College of Cardiology* 58(6):603–14. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.044.
- Font, M. Angels M. Angels, Alex Fernandez, Ana Carvajal, Cristina Gamez, Lina Badimon, Mark Slevin, and Jerzy Krupinski. 2009. “Imaging of Early Inflammation in Low-to-Moderate Carotid Stenosis by 18-FDG-PET.” *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 14:3352–60. doi: 10.2741/3457.
- Fowler, S., H. Shio, and N. J. Haley. 1979. “Characterization of Lipid-Laden Aortic Cells from Cholesterol-Fed Rabbits. IV. Investigation of Macrophage-like Properties of Aortic Cell Populations.” *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 41(4):372–78.

- Fredrikson, Gunilla Nordin, Bo Hedblad, Göran Berglund, Ragnar Alm, Mikko Ares, Bojan Cercek, Kuang-Yuh Chyu, Prediman K. Shah, and Jan Nilsson. 2003. "Identification of Immune Responses against Aldehyde-Modified Peptide Sequences in ApoB Associated with Cardiovascular Disease." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23(5):872–78. doi: 10.1161/01.ATV.0000067935.02679.B0.
- Galkina, Elena, Alexandra Kadl, John Sanders, Danielle Varughese, Ian J. Sarembock, and Klaus Ley. 2006. "Lymphocyte Recruitment into the Aortic Wall before and during Development of Atherosclerosis Is Partially L-Selectin Dependent." *The Journal of Experimental Medicine* 203(5):1273–82. doi: 10.1084/jem.20052205.
- Gao, Tianli, Zhuo Zhang, Wei Yu, Zhaoqi Zhang, and Yongjun Wang. 2009. "Atherosclerotic Carotid Vulnerable Plaque and Subsequent Stroke: A High-Resolution MRI Study." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 27(4):345–52. doi: 10.1159/000202011.
- Gautier, Emmanuel L., Thierry Huby, Joseph L. Witztum, Betty Ouzilleau, Elizabeth R. Miller, Flora Saint-Charles, Pierre Aucouturier, M. John Chapman, and Philippe Lesnik. 2009. "Macrophage Apoptosis Exerts Divergent Effects on Atherogenesis as a Function of Lesion Stage." *Circulation* 119(13):1795–1804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806158.
- George, J., A. Afek, B. Gilburd, Y. Shoenfeld, and D. Harats. 2001. "Cellular and Humoral Immune Responses to Heat Shock Protein 65 Are Both Involved in Promoting Fatty-Streak Formation in LDL-Receptor Deficient Mice." *Journal of the American College of Cardiology* 38(3):900–905. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01440-1.
- George, J., D. Harats, B. Gilburd, A. Afek, A. Shaish, J. Kopolovic, and Y. Shoenfeld. 2000. "Adoptive Transfer of Beta(2)-Glycoprotein I-Reactive Lymphocytes Enhances Early Atherosclerosis in LDL Receptor-Deficient Mice." *Circulation* 102(15):1822–27. doi: 10.1161/01.cir.102.15.1822.
- van Gils, M. J., P. J. Homburg, S. Rozie, T. T. de Weert, D. W. J. Dippel, and A. van der Lugt. 2011. "Evolution of Atherosclerotic Carotid Plaque Morphology: Do Ulcerated Plaques Heal? A Serial Multidetector CT Angiography Study." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 31(3):263–70. doi: 10.1159/000322152.
- Gimbrone, Michael A., and Guillermo García-Cardeña. 2016. "Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis." *Circulation Research* 118(4):620–36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Goessens, Bertine M. B., Frank L. J. Visseren, Ale Algra, Jan-Dirk Banga, Yolanda van der Graaf, and SMART Study Group. 2006. "Screening for Asymptomatic Cardiovascular Disease with Noninvasive Imaging in Patients at High-Risk and Low-Risk According to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: The SMART Study." *Journal of Vascular Surgery* 43(3):525–32. doi: 10.1016/j.jvs.2005.11.050.
- Goldstein, J. L., Y. K. Ho, S. K. Basu, and M. S. Brown. 1979. "Binding Site on Macrophages That Mediates Uptake and Degradation of Acetylated Low Density Lipoprotein, Producing Massive Cholesterol Deposition." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 76(1):333–37. doi: 10.1073/pnas.76.1.333.
- Gräbner, Rolf, Katharina Lötzer, Sandra Döpping, Markus Hildner, Dörte Radke, Michael Beer, Rainer Spanbroek, Beatrix Lippert, Catherine A. Reardon, Godfrey S. Getz, Yang-Xin Fu, Thomas Hehlhans, Reina E. Mebius, Michael van der Wall, Dagmar

- Kruspe, Christoph Englert, Agnes Lovas, Desheng Hu, Gwendalyn J. Randolph, Falk Weih, and Andreas J. R. Habenicht. 2009. "Lymphotoxin Beta Receptor Signaling Promotes Tertiary Lymphoid Organogenesis in the Aorta Adventitia of Aged ApoE^{-/-} Mice." *The Journal of Experimental Medicine* 206(1):233–48. doi: 10.1084/jem.20080752.
- Graebe, M., S. F. Pedersen, L. Borgwardt, L. Højgaard, H. Sillesen, and A. Kjaer. 2009. "Molecular Pathology in Vulnerable Carotid Plaques: Correlation with [18]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 37(6):714–21. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.018.
- Graebe, Martin, Sune F. Pedersen, Liselotte Højgaard, Andreas Kjaer, and Henrik Sillesen. 2010. "18FDG PET and Ultrasound Echolucency in Carotid Artery Plaques." *JACC. Cardiovascular Imaging* 3(3):289–95. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.001.
- Griffiths, P. D., S. Worthy, and A. Gholkar. 1996. "Incidental Intracranial Vascular Pathology in Patients Investigated for Carotid Stenosis." *Neuroradiology* 38(1):25–30. doi: 10.1007/BF00593211.
- Gupta, Ajay, Hediye Baradaran, Andrew D. Schweitzer, Hooman Kamel, Ankur Pandya, Diana Delgado, Allison Dunning, Alvin I. Mushlin, and Pina C. Sanelli. 2013. "Carotid Plaque MRI and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Stroke* 44(11):3071–77. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002551.
- Hackett, D., G. Davies, and A. Maseri. 1988. "Pre-Existing Coronary Stenoses in Patients with First Myocardial Infarction Are Not Necessarily Severe." *European Heart Journal* 9(12):1317–23. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062449.
- Hansson, G. K., M. Hellstrand, L. Rymo, L. Rubbia, and G. Gabbiani. 1989. "Interferon Gamma Inhibits Both Proliferation and Expression of Differentiation-Specific Alpha-Smooth Muscle Actin in Arterial Smooth Muscle Cells." *The Journal of Experimental Medicine* 170(5):1595–1608. doi: 10.1084/jem.170.5.1595.
- Hansson, Göran K. 2005. "Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease." *The New England Journal of Medicine* 352(16):1685–95. doi: 10.1056/NEJMr043430.
- Hansson, Göran K., and Andreas Hermansson. 2011. "The Immune System in Atherosclerosis." *Nature Immunology* 12(3):204–12. doi: 10.1038/ni.2001.
- den Hartog, A. G., S. M. Bovens, W. Koning, J. Hendrikse, P. R. Luijten, F. L. Moll, G. Pasterkamp, and G. J. de Borst. 2013. "Current Status of Clinical Magnetic Resonance Imaging for Plaque Characterisation in Patients with Carotid Artery Stenosis." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 45(1):7–21. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.10.022.
- Hertzer, N. R., E. G. Beven, J. R. Young, P. J. O'Hara, W. F. Ruschhaupt, R. A. Graor, V. G. Dewolfe, and L. C. Maljovec. 1984. "Coronary Artery Disease in Peripheral Vascular Patients. A Classification of 1000 Coronary Angiograms and Results of Surgical Management." *Annals of Surgery* 199(2):223–33. doi: 10.1097/0000658-198402000-00016.
- Hoogeveen, Renate M., Tjerk S. J. Opstal, Yannick Kaiser, Lotte C. A. Stiekema, Jeffrey Kroon, Remco J. J. Knol, Willem A. Bax, Hein J. Verberne, Jan H. Cornel, and Erik S. G. Stroes. 2019. "PCSK9 Antibody Alirocumab Attenuates Arterial Wall

- Inflammation Without Changes in Circulating Inflammatory Markers.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 12(12):2571–73. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.022.
- Hoogi, Assaf, Dan Adam, Aaron Hoffman, Hedviga Kerner, Shimon Reisner, and Diana Gaitini. 2011. “Carotid Plaque Vulnerability: Quantification of Neovascularization on Contrast-Enhanced Ultrasound with Histopathologic Correlation.” *AJR. American Journal of Roentgenology* 196(2):431–36. doi: 10.2214/AJR.10.4522.
- Hop, H., S. A. de Boer, M. Reijrink, P. W. Kamphuisen, M. H. de Borst, R. A. Pol, C. J. Zeebregts, J. L. Hillebrands, R. H. J. A. Slart, H. H. Boersma, J. Doorduyn, and D. J. Mulder. 2019. “¹⁸F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography Assessed Microcalcifications in Culprit and Non-Culprit Human Carotid Plaques.” *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 26(4):1064–75. doi: 10.1007/s12350-018-1325-5.
- Horie, Nobutaka, Yoichi Morofuji, Minoru Morikawa, Yohei Tateishi, Tsuyoshi Izumo, Kentaro Hayashi, Akira Tsujino, and Izumi Nagata. 2015. “Communication of Inwardly Projecting Neovessels with the Lumen Contributes to Symptomatic Intraplaque Hemorrhage in Carotid Artery Stenosis.” *Journal of Neurosurgery* 123(5):1125–32. doi: 10.3171/2014.12.JNS142371.
- Hu, Desheng, Sarajo K. Mohanta, Changjun Yin, Li Peng, Zhe Ma, Prasad Srikakulapu, Gianluca Grassia, Neil MacRitchie, Gary Dever, Peter Gordon, Francis L. Burton, Armando Ialenti, Suleman R. Sabir, Iain B. McInnes, James M. Brewer, Paul Garside, Christian Weber, Thomas Lehmann, Daniel Teupser, Livia Habenicht, Michael Beer, Rolf Grabner, Pasquale Maffia, Falk Weih, and Andreas J. R. Habenicht. 2015. “Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin β Receptors.” *Immunity* 42(6):1100–1115. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.015.
- Huang, Runqing, Sahar S. Abdelmoneim, Caroline A. Ball, Lara F. Nhola, Ann M. Farrell, Steven Feinstein, and Sharon L. Mulvagh. 2016. “Detection of Carotid Atherosclerotic Plaque Neovascularization Using Contrast Enhanced Ultrasound: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies.” *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 29(6):491–502. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.012.
- Huang, S. C. 2000. “Anatomy of SUV. Standardized Uptake Value.” *Nuclear Medicine and Biology* 27(7):643–46. doi: 10.1016/s0969-8051(00)00155-4.
- Hurt-Camejo, E., G. Camejo, H. Peilot, K. Öörni, and P. Kovanen. 2001. “Phospholipase A(2) in Vascular Disease.” *Circulation Research* 89(4):298–304. doi: 10.1161/hh1601.095598.
- Hyafil, Fabien, Andreas Schindler, Dominik Sepp, Tilman Obenhuber, Anna Bayer-Karpinska, Tobias Boeckh-Behrens, Sabine Höhn, Marcus Hacker, Stephan G. Nekolla, Axel Rominger, Martin Dichgans, Markus Schwaiger, Tobias Saam, and Holger Poppert. 2016. “High-Risk Plaque Features Can Be Detected in Non-Stenotic Carotid Plaques of Patients with Ischaemic Stroke Classified as Cryptogenic Using Combined (18)F-FDG PET/MR Imaging.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43(2):270–79. doi: 10.1007/s00259-015-3201-8.
- Ishii, Hideki, Masami Nishio, Hiroshi Takahashi, Toru Aoyama, Miho Tanaka, Takanobu Toriyama, Tsuneo Tamaki, Daiji Yoshikawa, Mutsuharu Hayashi, Tetsuya Amano, Tatsuaki Matsubara, and Toyoaki Murohara. 2010. “Comparison of Atorvastatin 5

- and 20 Mg/d for Reducing F-18 Fluorodeoxyglucose Uptake in Atherosclerotic Plaques on Positron Emission Tomography/Computed Tomography: A Randomized, Investigator-Blinded, Open-Label, 6-Month Study in Japanese Adults Scheduled for Percutaneous Coronary Intervention.” *Clinical Therapeutics* 32(14):2337–47. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.12.001.
- Izquierdo-Garcia, David, John R. Davies, Martin J. Graves, James H. F. Rudd, Jonathan H. Gillard, Peter L. Weissberg, Tim D. Fryer, and Elizabeth A. Warburton. 2009. “Comparison of Methods for Magnetic Resonance-Guided [18-F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Human Carotid Arteries: Reproducibility, Partial Volume Correction, and Correlation between Methods.” *Stroke* 40(1):86–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.521393.
- Jamar, Francois, John Buscombe, Arturo Chiti, Paul E. Christian, Dominique Delbeke, Kevin J. Donohoe, Ora Israel, Josep Martin-Comin, and Alberto Signore. 2013. “EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 54(4):647–58. doi: 10.2967/jnumed.112.112524.
- Jeziorska, M., and D. E. Woolley. 1999. “Neovascularization in Early Atherosclerotic Lesions of Human Carotid Arteries: Its Potential Contribution to Plaque Development.” *Human Pathology* 30(8):919–25. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90245-9.
- Jonasson, L., J. Holm, O. Skalli, G. Bondjers, and G. K. Hansson. 1986. “Regional Accumulations of T Cells, Macrophages, and Smooth Muscle Cells in the Human Atherosclerotic Plaque.” *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 6(2):131–38. doi: 10.1161/01.atv.6.2.131.
- Jonasson, L., J. Holm, O. Skalli, G. Gabbiani, and G. K. Hansson. 1985. “Expression of Class II Transplantation Antigen on Vascular Smooth Muscle Cells in Human Atherosclerosis.” *The Journal of Clinical Investigation* 76(1):125–31. doi: 10.1172/JCI111934.
- Joshi, Aditya A., Joseph B. Lerman, Amit K. Dey, Aparna P. Sajja, Agastya D. Belur, Youssef A. Elnabawi, Justin A. Rodante, Tsion M. Aberra, Jonathan Chung, Taufiq Salahuddin, Balaji Natarajan, Jenny Dave, Aditya Goyal, Jacob W. Groenendyk, Joshua P. Rivers, Yvonne Baumer, Heather L. Teague, Martin P. Playford, David A. Bluemke, Mark A. Ahlman, Marcus Y. Chen, Joel M. Gelfand, and Nehal N. Mehta. 2018. “Association Between Aortic Vascular Inflammation and Coronary Artery Plaque Characteristics in Psoriasis.” *JAMA Cardiology* 3(10):949–56. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2769.
- Kadl, Alexandra, Akshaya K. Meher, Poonam R. Sharma, Monica Y. Lee, Amanda C. Doran, Scott R. Johnstone, Michael R. Elliott, Florian Gruber, Jenny Han, Wenshu Chen, Thomas Kensler, Kodi S. Ravichandran, Brant E. Isakson, Brian R. Wamhoff, and Norbert Leitinger. 2010. “Identification of a Novel Macrophage Phenotype That Develops in Response to Atherogenic Phospholipids via Nrf2.” *Circulation Research* 107(6):737–46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215715.
- Kakkos, Stavros K., Maura B. Griffin, Andrew N. Nicolaidis, Efthymoulos Kyriacou, Michael M. Sabetai, Thomas Tegos, Gregory C. Makris, Dafydd J. Thomas, George Geroulakos, and Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. 2013. “The Size of Juxtaluminal Hypoechoic Area in Ultrasound Images of Asymptomatic Carotid Plaques Predicts the Occurrence of Stroke.” *Journal of*

Vascular Surgery 57(3):609-618.e1; discussion 617-618. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.045.

- Kallikazaros, I., C. Tsioufis, S. Sideris, C. Stefanadis, and P. Toutouzas. 1999. "Carotid Artery Disease as a Marker for the Presence of Severe Coronary Artery Disease in Patients Evaluated for Chest Pain." *Stroke* 30(5):1002–7. doi: 10.1161/01.str.30.5.1002.
- Kapoor, Vibhu, Barry M. McCook, and Frank S. Torok. 2004. "An Introduction to PET-CT Imaging." *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 24(2):523–43. doi: 10.1148/rg.242025724.
- Kappelle, L. J., M. Eliasziw, A. J. Fox, B. L. Sharpe, and H. J. Barnett. 1999. "Importance of Intracranial Atherosclerotic Disease in Patients with Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial." *Stroke* 30(2):282–86. doi: 10.1161/01.str.30.2.282.
- Kapustin, Alexander N., Martijn L. L. Chatrou, Ignat Drozdov, Ying Zheng, Sean M. Davidson, Daniel Soong, Malgorzata Furmanik, Pilar Sanchis, Rafael Torres Martin De Rosales, Daniel Alvarez-Hernandez, Rukshana Shroff, Xiaoke Yin, Karin Muller, Jeremy N. Skepper, Manuel Mayr, Chris P. Reutelingsperger, Adrian Chester, Sergio Bertazzo, Leon J. Schurgers, and Catherine M. Shanahan. 2015. "Vascular Smooth Muscle Cell Calcification Is Mediated by Regulated Exosome Secretion." *Circulation Research* 116(8):1312–23. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305012.
- Kerwin, William S., Kevin D. O'Brien, Marina S. Ferguson, Nayak Polissar, Thomas S. Hatsukami, and Chun Yuan. 2006. "Inflammation in Carotid Atherosclerotic Plaque: A Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging Study." *Radiology* 241(2):459–68. doi: 10.1148/radiol.2412051336.
- Kim, C., J. Cervós-Navarro, C. Pätzold, Y. Tokuriki, Y. Takebe, and K. Hori. 1992. "In Vivo Study of Flow Pattern at Human Carotid Bifurcation with Regard to Aneurysm Development." *Acta Neurochirurgica* 115(3–4):112–17. doi: 10.1007/BF01406368.
- Kim, Seong-Eun, John A. Roberts, Laura B. Eisenmenger, Booth W. Aldred, Osama Jamil, Bradley D. Bolster, Xiaoming Bi, Dennis L. Parker, Gerald S. Treiman, and J. Scott McNally. 2017. "Motion-Insensitive Carotid Intraplaque Hemorrhage Imaging Using 3D Inversion Recovery Preparation Stack of Stars (IR-Prep SOS) Technique." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 45(2):410–17. doi: 10.1002/jmri.25365.
- Klop, R. B., B. C. Eikelboom, and A. C. Taks. 1991. "Screening of the Internal Carotid Arteries in Patients with Peripheral Vascular Disease by Colour-Flow Duplex Scanning." *European Journal of Vascular Surgery* 5(1):41–45. doi: 10.1016/s0950-821x(05)80925-9.
- Kobayashi, Kumiko, Masahiro Akishita, Wei Yu, Masayoshi Hashimoto, Mitsuo Ohni, and Kenji Toba. 2004. "Interrelationship between Non-Invasive Measurements of Atherosclerosis: Flow-Mediated Dilatation of Brachial Artery, Carotid Intima-Media Thickness and Pulse Wave Velocity." *Atherosclerosis* 173(1):13–18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.013.
- Kolodgie, F. D., J. Narula, A. P. Burke, N. Haider, A. Farb, Y. Hui-Liang, J. Smialek, and R. Virmani. 2000. "Localization of Apoptotic Macrophages at the Site of Plaque Rupture

- in Sudden Coronary Death.” *The American Journal of Pathology* 157(4):1259–68. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64641-X.
- Kolodgie, F. D., R. Virmani, A. P. Burke, A. Farb, D. K. Weber, R. Kutys, A. V. Finn, and H. K. Gold. 2004. “Pathologic Assessment of the Vulnerable Human Coronary Plaque.” *Heart (British Cardiac Society)* 90(12):1385–91. doi: 10.1136/hrt.2004.041798.
- Kolodgie, Frank D., Allen P. Burke, Thomas N. Wight, and Renu Virmani. 2004. “The Accumulation of Specific Types of Proteoglycans in Eroded Plaques: A Role in Coronary Thrombosis in the Absence of Rupture.” *Current Opinion in Lipidology* 15(5):575–82. doi: 10.1097/00041433-200410000-00012.
- Kolodgie, Frank D., Herman K. Gold, Allen P. Burke, David R. Fowler, Howard S. Kruth, Deena K. Weber, Andrew Farb, L. J. Guerrero, Motoya Hayase, Robert Kutys, Jagat Narula, Aloke V. Finn, and Renu Virmani. 2003. “Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma.” *The New England Journal of Medicine* 349(24):2316–25. doi: 10.1056/NEJMoa035655.
- de Korte, Chris L., Stein Fekkes, Aart J. Nederveen, Rashindra Manniesing, and Hendrik Rik H. G. Hansen. 2016. “Review: Mechanical Characterization of Carotid Arteries and Atherosclerotic Plaques.” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63(10):1613–23. doi: 10.1109/TUFFC.2016.2572260.
- Kovanen, P. T., M. Kaartinen, and T. Paavonen. 1995. “Infiltrates of Activated Mast Cells at the Site of Coronary Atheromatous Erosion or Rupture in Myocardial Infarction.” *Circulation* 92(5):1084–88. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1084.
- Krams, Rob, Stefan Verheye, Luc C. A. van Damme, Dennie Tempel, Babak Mousavi Gourabi, Eric Boersma, Mark M. Kockx, Michiel W. M. Knaapen, Chaylendra Strijder, Glenn van Langenhove, Gerard Pasterkamp, Anton F. W. van der Steen, and Patrick W. Serruys. 2005. “In Vivo Temperature Heterogeneity Is Associated with Plaque Regions of Increased MMP-9 Activity.” *European Heart Journal* 26(20):2200–2205. doi: 10.1093/eurheartj/ehi461.
- Krupinski, Jerzy, Marta M. Turu, Mark Slevin, and José Martínez-González. 2007. “Carotid Plaque, Stroke Pathogenesis, and CRP: Treatment of Ischemic Stroke.” *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 9(3):229–35. doi: 10.1007/s11936-007-0017-2.
- Ku, D. N., D. P. Giddens, D. J. Phillips, and D. E. Strandness. 1985. “Hemodynamics of the Normal Human Carotid Bifurcation: In Vitro and in Vivo Studies.” *Ultrasound in Medicine & Biology* 11(1):13–26. doi: 10.1016/0301-5629(85)90003-1.
- Ku, D. N., D. P. Giddens, C. K. Zarins, and S. Glagov. 1985. “Pulsatile Flow and Atherosclerosis in the Human Carotid Bifurcation. Positive Correlation between Plaque Location and Low Oscillating Shear Stress.” *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 5(3):293–302. doi: 10.1161/01.atv.5.3.293.
- Kubo, Takashi, Toshio Imanishi, Shigeho Takarada, Akio Kuroi, Satoshi Ueno, Takashi Yamano, Takashi Tanimoto, Yoshiki Matsuo, Takashi Masho, Hironori Kitabata, Kazushi Tsuda, Yoshiaki Tomobuchi, and Takashi Akasaka. 2007. “Assessment of Culprit Lesion Morphology in Acute Myocardial Infarction: Ability of Optical Coherence Tomography Compared with Intravascular Ultrasound and Coronary Angioscopy.” *Journal of the American College of Cardiology* 50(10):933–39. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.082.

- Kullo, I. J., W. D. Edwards, and R. S. Schwartz. 1998. "Vulnerable Plaque: Pathobiology and Clinical Implications." *Annals of Internal Medicine* 129(12):1050–60. doi: 10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00010.
- Kunjathoor, Vidya V., Maria Febbraio, Eugene A. Podrez, Kathryn J. Moore, Lorna Andersson, Stephanie Koehn, Jeongmi S. Rhee, Roy Silverstein, Henry F. Hoff, and Mason W. Freeman. 2002. "Scavenger Receptors Class A-I/II and CD36 Are the Principal Receptors Responsible for the Uptake of Modified Low Density Lipoprotein Leading to Lipid Loading in Macrophages." *The Journal of Biological Chemistry* 277(51):49982–88. doi: 10.1074/jbc.M209649200.
- Kwee, R. M., M. T. B. Truijman, W. H. Mess, G. J. J. Teule, J. W. M. ter Berg, C. L. Franke, A. G. G. C. Korten, B. J. Meems, M. H. Prins, J. M. A. van Engelshoven, J. E. Wildberger, R. J. van Oostenbrugge, and M. E. Kooi. 2011. "Potential of Integrated [18F] Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/CT in Identifying Vulnerable Carotid Plaques." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 32(5):950–54. doi: 10.3174/ajnr.A2381.
- Kwee, Robert M., Jos M. A. van Engelshoven, Werner H. Mess, Johannes W. M. ter Berg, Floris H. B. M. Schreuder, Cees L. Franke, Arthur G. G. C. Korten, Bé J. Meems, Robert J. van Oostenbrugge, Joachim E. Wildberger, and Marianne E. Kooi. 2009. "Reproducibility of Fibrous Cap Status Assessment of Carotid Artery Plaques by Contrast-Enhanced MRI." *Stroke* 40(9):3017–21. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.555052.
- Kwee, Robert M., Gerrit J. J. Teule, Robert J. van Oostenbrugge, Werner H. Mess, Martin H. Prins, Rob J. van der Geest, Johannes W. M. Ter Berg, Cees L. Franke, Arthur G. G. C. Korten, Bé J. Meems, Paul A. M. Hofman, Jos M. A. van Engelshoven, Joachim E. Wildberger, and M. Eline Kooi. 2009. "Multimodality Imaging of Carotid Artery Plaques: 18F-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging." *Stroke* 40(12):3718–24. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.564088.
- Lederman, R. J., R. R. Raylman, S. J. Fisher, P. V. Kison, H. San, E. G. Nabel, and R. L. Wahl. 2001. "Detection of Atherosclerosis Using a Novel Positron-Sensitive Probe and 18-Fluorodeoxyglucose (FDG)." *Nuclear Medicine Communications* 22(7):747–53. doi: 10.1097/00006231-200107000-00004.
- Lee, Hyun Jung, Chang Hee Lee, Sungeun Kim, Soon Young Hwang, Ho Cheol Hong, Hae Yoon Choi, Hye Soo Chung, Hye Jin Yoo, Ji A. Seo, Sin Gon Kim, Nan Hee Kim, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi, and Kyung Mook Choi. 2017. "Association between Vascular Inflammation and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Analysis by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography." *Metabolism: Clinical and Experimental* 67:72–79. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.004.
- Libby, Peter. 2012. "Inflammation in Atherosclerosis." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32(9):2045–51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
- Libby, Peter, and Masanori Aikawa. 2003. "Mechanisms of Plaque Stabilization with Statins." *The American Journal of Cardiology* 91(4A):4B-8B. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03267-8.
- Libby, Peter, Gerard Pasterkamp, Filippo Crea, and Ik-Kyung Jang. 2019. "Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes." *Circulation Research* 124(1):150–60. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311098.

- Lind, Lars, Jessika Andersson, Anders Larsson, and Bo Sandhagen. 2009. "Shear Stress in the Common Carotid Artery Is Related to Both Intima-Media Thickness and Echogenicity. The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study." *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 43(4):299–308. doi: 10.3233/CH-2009-1241.
- Liu, Jin, William S. Kerwin, James H. Caldwell, Marina S. Ferguson, Daniel S. Hippe, Adam M. Alessio, Vanesa Martinez-Malo, Kristi Pimentel, Robert S. Miyaoka, Ted R. Kohler, Thomas S. Hatsukami, and Chun Yuan. 2016. "High Resolution FDG-MicroPET of Carotid Atherosclerosis: Plaque Components Underlying Enhanced FDG Uptake." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 32(1):145–52. doi: 10.1007/s10554-015-0739-2.
- Llodrá, Jaime, Véronique Angeli, Jianhua Liu, Eugene Trogan, Edward A. Fisher, and Gwendalyn J. Randolph. 2004. "Emigration of Monocyte-Derived Cells from Atherosclerotic Lesions Characterizes Regressive, but Not Progressive, Plaques." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(32):11779–84. doi: 10.1073/pnas.0403259101.
- Lobatto, Mark E., Zahi A. Fayad, Stephane Silvera, Esad Vucic, Claudia Calcagno, Venkatesh Mani, Stephen D. Dickson, Klaas Nicolay, Manuela Banciu, Raymond M. Schifflers, Josbert M. Metselaar, Louis van Bloois, Hai-Shan Wu, John T. Fallon, James H. Rudd, Valentin Fuster, Edward A. Fisher, Gert Storm, and Willem J. M. Mulder. 2010. "Multimodal Clinical Imaging to Longitudinally Assess a Nanomedical Anti-Inflammatory Treatment in Experimental Atherosclerosis." *Molecular Pharmaceutics* 7(6):2020–29. doi: 10.1021/mp100309y.
- Loppnow, H., and P. Libby. 1990. "Proliferating or Interleukin 1-Activated Human Vascular Smooth Muscle Cells Secrete Copious Interleukin 6." *The Journal of Clinical Investigation* 85(3):731–38. doi: 10.1172/JCI114498.
- Lovett, Joanna K., and Peter M. Rothwell. 2003. "Site of Carotid Plaque Ulceration in Relation to Direction of Blood Flow: An Angiographic and Pathological Study." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 16(4):369–75. doi: 10.1159/000072559.
- Lundberg, Anna M., and Göran K. Hansson. 2010. "Innate Immune Signals in Atherosclerosis." *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 134(1):5–24. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.016.
- Madjid, Mohammad, James T. Willerson, and S. Ward Casscells. 2006. "Intracoronary Thermography for Detection of High-Risk Vulnerable Plaques." *Journal of the American College of Cardiology* 47(8 Suppl):C80–85. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.050.
- Maier, Willibald, Lukas A. Altwegg, Roberto Corti, Steffen Gay, Martin Hersberger, Friedrich E. Maly, Gabor Sütsch, Marco Roffi, Michel Neidhart, Franz R. Eberli, Felix C. Tanner, Sharon Gobbi, Arnold von Eckardstein, and Thomas F. Lüscher. 2005. "Inflammatory Markers at the Site of Ruptured Plaque in Acute Myocardial Infarction: Locally Increased Interleukin-6 and Serum Amyloid A but Decreased C-Reactive Protein." *Circulation* 111(11):1355–61. doi: 10.1161/01.CIR.0000158479.58589.0A.
- Makris, Gregory C., Anthi Lavidia, Maura Griffin, George Geroulakos, and Andrew N. Nicolaides. 2011. "Three-Dimensional Ultrasound Imaging for the Evaluation of

- Carotid Atherosclerosis.” *Atherosclerosis* 219(2):377–83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.006.
- van Marken Lichtenbelt, Wouter D., Joost W. Vanhommerig, Nanda M. Smulders, Jamie M. A. F. L. Drossaerts, Gerrit J. Kemerink, Nicole D. Bouvy, Patrick Schrauwen, and G. J. Jaap Teule. 2009. “Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men.” *The New England Journal of Medicine* 360(15):1500–1508. doi: 10.1056/NEJMoa0808718.
- Marnane, Michael, Aine Merwick, Orla C. Sheehan, Niamh Hannon, Paul Foran, Tim Grant, Eamon Dolan, Joan Moroney, Sean Murphy, Killian O’Rourke, Kevin O’Malley, Martin O’Donohoe, Ciaran McDonnell, Imelda Noone, Mary Barry, Morgan Crowe, Eoin Kavanagh, Martin O’Connell, and Peter J. Kelly. 2012. “Carotid Plaque Inflammation on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Early Stroke Recurrence.” *Annals of Neurology* 71(5):709–18. doi: 10.1002/ana.23553.
- Martel, Catherine, Wenjun Li, Brian Fulp, Andrew M. Platt, Emmanuel L. Gautier, Marit Westerterp, Robert Bittman, Alan R. Tall, Shu-Hsia Chen, Michael J. Thomas, Daniel Kreisel, Melody A. Swartz, Mary G. Sorci-Thomas, and Gwendalyn J. Randolph. 2013. “Lymphatic Vasculature Mediates Macrophage Reverse Cholesterol Transport in Mice.” *The Journal of Clinical Investigation* 123(4):1571–79. doi: 10.1172/JCI63685.
- Martinez, Fernando O., and Siamon Gordon. 2014. “The M1 and M2 Paradigm of Macrophage Activation: Time for Reassessment.” *F1000prime Reports* 6:13. doi: 10.12703/P6-13.
- Maschauer, Simone, Olaf Prante, Markus Hoffmann, J. Thiess Deichen, and Torsten Kuwert. 2004. “Characterization of 18F-FDG Uptake in Human Endothelial Cells in Vitro.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 45(3):455–60.
- Masteling, Marleen G., Clark J. Zeebregts, René A. Tio, Jan-Cees Breek, Uwe J. F. Tietge, Jan Freark de Boer, Andor W. J. M. Glaudemans, Rudi A. J. O. Dierckx, Hendrikus H. Boersma, and Riemer H. J. A. Slart. 2011. “High-Resolution Imaging of Human Atherosclerotic Carotid Plaques with Micro 18F-FDG PET Scanning Exploring Plaque Vulnerability.” *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 18(6):1066–75. doi: 10.1007/s12350-011-9460-2.
- Mathiesen, E. B., O. Joakimsen, and K. H. Bønaa. 2001. “Prevalence of and Risk Factors Associated with Carotid Artery Stenosis: The Tromsø Study.” *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 12(1):44–51. doi: 10.1159/000047680.
- Meller, Johannes, Carsten-Oliver Sahlmann, and Alexander Konrad Scheel. 2007. “18F-FDG PET and PET/CT in Fever of Unknown Origin.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 48(1):35–45.
- Menezes, Leon J., Carl W. Kotze, Obi Agu, Toby Richards, Jocelyn Brookes, Vicky J. Goh, Manuel Rodriguez-Justo, Raymondo Endozo, Richard Harvey, Syed W. Yusuf, Peter J. Ell, and Ashley M. Groves. 2011. “Investigating Vulnerable Atheroma Using Combined (18)F-FDG PET/CT Angiography of Carotid Plaque with Immunohistochemical Validation.” *Journal of Nuclear Medicine: Official*

- Publication, Society of Nuclear Medicine* 52(11):1698–1703. doi: 10.2967/jnumed.111.093724.
- Miller, Yury I., Suganya Viriyakosol, Christoph J. Binder, James R. Feramisco, Theo N. Kirkland, and Joseph L. Witztum. 2003. “Minimally Modified LDL Binds to CD14, Induces Macrophage Spreading via TLR4/MD-2, and Inhibits Phagocytosis of Apoptotic Cells.” *The Journal of Biological Chemistry* 278(3):1561–68. doi: 10.1074/jbc.M209634200.
- Millon, Antoine, Jean-Louis Mathevet, Loic Boussel, Peter L. Faries, Zahi A. Fayad, Philippe C. Douek, and Patrick Feugier. 2013. “High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Carotid Atherosclerosis Identifies Vulnerable Carotid Plaques.” *Journal of Vascular Surgery* 57(4):1046-1051.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2012.10.088.
- Mills, C. D., K. Kincaid, J. M. Alt, M. J. Heilman, and A. M. Hill. 2000. “M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 164(12):6166–73. doi: 10.4049/jimmunol.164.12.6166.
- Mineva, P. P., I. C. Manchev, and D. I. Hadjiev. 2002. “Prevalence and Outcome of Asymptomatic Carotid Stenosis: A Population-Based Ultrasonographic Study.” *European Journal of Neurology* 9(4):383–88. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00423.x.
- Mitchell, Carol, Claudia E. Korcarz, Adam D. Gepner, Joel D. Kaufman, Wendy Post, Russell Tracy, Amanda J. Gassett, Nanxun Ma, Robyn L. McClelland, and James H. Stein. 2018. “Ultrasound Carotid Plaque Features, Cardiovascular Disease Risk Factors and Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.” *Atherosclerosis* 276:195–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.005.
- Mochizuki, T., E. Tsukamoto, Y. Kuge, K. Kanegae, S. Zhao, K. Hikosaka, M. Hosokawa, M. Kohanawa, and N. Tamaki. 2001. “FDG Uptake and Glucose Transporter Subtype Expressions in Experimental Tumor and Inflammation Models.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 42(10):1551–55.
- Moon, Seung Hwan, Young Seok Cho, Tae Soo Noh, Joon Young Choi, Byung-Tae Kim, and Kyung-Han Lee. 2015. “Carotid FDG Uptake Improves Prediction of Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Individuals.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 8(8):949–56. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.002.
- Moreno, Pedro R., K. Raman Purushothaman, Valentin Fuster, Dario Echeverri, Helena Trusczynska, Samin K. Sharma, Juan J. Badimon, and William N. O’Connor. 2004. “Plaque Neovascularization Is Increased in Ruptured Atherosclerotic Lesions of Human Aorta: Implications for Plaque Vulnerability.” *Circulation* 110(14):2032–38. doi: 10.1161/01.CIR.0000143233.87854.23.
- Myers, Kelly S., James H. F. Rudd, Eric P. Hailman, James A. Bolognese, Joanne Burke, Cathy Anne Pinto, Michael Klimas, Richard Hargreaves, Hayes M. Dansky, and Zahi A. Fayad. 2012. “Correlation between Arterial FDG Uptake and Biomarkers in Peripheral Artery Disease.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 5(1):38–45. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.08.019.
- N, Tahara, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, and Imaizumi T. 2006. “Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation: Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography.” *Journal of the American College of Cardiology* 48(9). doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.069.

- Naghavi, Morteza, Peter Libby, Erling Falk, S. Ward Casscells, Silvio Litovsky, John Rumberger, Juan Jose Badimon, Christodoulos Stefanadis, Pedro Moreno, Gerard Pasterkamp, Zahi Fayad, Peter H. Stone, Sergio Waxman, Paolo Raggi, Mohammad Madjid, Alireza Zarrabi, Allen Burke, Chun Yuan, Peter J. Fitzgerald, David S. Siscovick, Chris L. de Korte, Masanori Aikawa, K. E. Juhani Airaksinen, Gerd Assmann, Christoph R. Becker, James H. Chesebro, Andrew Farb, Zorina S. Galis, Chris Jackson, Ik-Kyung Jang, Wolfgang Koenig, Robert A. Lodder, Keith March, Jasenka Demirovic, Mohamad Navab, Silvia G. Priori, Mark D. Reikter, Raymond Bahr, Scott M. Grundy, Roxana Mehran, Antonio Colombo, Eric Boerwinkle, Christie Ballantyne, William Insull, Robert S. Schwartz, Robert Vogel, Patrick W. Serruys, Goran K. Hansson, David P. Faxon, Sanjay Kaul, Helmut Drexler, Philip Greenland, James E. Muller, Renu Virmani, Paul M. Ridker, Douglas P. Zipes, Prediman K. Shah, and James T. Willerson. 2003a. "From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II." *Circulation* 108(15):1772–78. doi: 10.1161/01.CIR.0000087481.55887.C9.
- Naghavi, Morteza, Peter Libby, Erling Falk, S. Ward Casscells, Silvio Litovsky, John Rumberger, Juan Jose Badimon, Christodoulos Stefanadis, Pedro Moreno, Gerard Pasterkamp, Zahi Fayad, Peter H. Stone, Sergio Waxman, Paolo Raggi, Mohammad Madjid, Alireza Zarrabi, Allen Burke, Chun Yuan, Peter J. Fitzgerald, David S. Siscovick, Chris L. de Korte, Masanori Aikawa, K. E. Juhani Airaksinen, Gerd Assmann, Christoph R. Becker, James H. Chesebro, Andrew Farb, Zorina S. Galis, Chris Jackson, Ik-Kyung Jang, Wolfgang Koenig, Robert A. Lodder, Keith March, Jasenka Demirovic, Mohamad Navab, Silvia G. Priori, Mark D. Reikter, Raymond Bahr, Scott M. Grundy, Roxana Mehran, Antonio Colombo, Eric Boerwinkle, Christie Ballantyne, William Insull, Robert S. Schwartz, Robert Vogel, Patrick W. Serruys, Goran K. Hansson, David P. Faxon, Sanjay Kaul, Helmut Drexler, Philip Greenland, James E. Muller, Renu Virmani, Paul M. Ridker, Douglas P. Zipes, Prediman K. Shah, and James T. Willerson. 2003b. "From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I." *Circulation* 108(14):1664–72. doi: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97.
- Naik, Haley B., Balaji Natarajan, Elena Stansky, Mark A. Ahlman, Heather Teague, Taufiq Salahuddin, Qimin Ng, Aditya A. Joshi, Parasuram Krishnamoorthy, Jenny Dave, Shawn M. Rose, Julia Doveikis, Martin P. Playford, Ronald B. Prussick, Alison Ehrlich, Mariana J. Kaplan, Benjamin N. Lockshin, Joel M. Gelfand, and Nehal N. Mehta. 2015. "Severity of Psoriasis Associates With Aortic Vascular Inflammation Detected by FDG PET/CT and Neutrophil Activation in a Prospective Observational Study." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35(12):2667–76. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306460.
- Nakashima, Y., E. W. Raines, A. S. Plump, J. L. Breslow, and R. Ross. 1998. "Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at Atherosclerosis-Prone Sites on the Endothelium in the ApoE-Deficient Mouse." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 18(5):842–51. doi: 10.1161/01.atv.18.5.842.
- Narula, Jagat, Masataka Nakano, Renu Virmani, Frank D. Kolodgie, Rita Petersen, Robert Newcomb, Shaista Malik, Valentin Fuster, and Alope V. Finn. 2013. "Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques." *Journal of the American College of Cardiology* 61(10):1041–51. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.054.
- Newby, David E. 2010. "Triggering of Acute Myocardial Infarction: Beyond the Vulnerable Plaque." *Heart (British Cardiac Society)* 96(15):1247–51. doi: 10.1136/hrt.2009.175141.

- Nitta, Yoshikazu, Nobuhiro Tahara, Atsuko Tahara, Akihiro Honda, Norihiro Kodama, Minori Mizoguchi, Hayato Kaida, Masatoshi Ishibashi, Naofumi Hayabuchi, Hisao Ikeda, Sho-ichi Yamagishi, and Tsutomu Imaizumi. 2013. "Pioglitazone Decreases Coronary Artery Inflammation in Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus: Evaluation by FDG-PET/CT Imaging." *JACC. Cardiovascular Imaging* 6(11):1172–82. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.09.004.
- Noh, Sang-Mi, Won Jun Choi, Byeong-Teck Kang, Sang-Wuk Jeong, Dong Kun Lee, Dawid Schellingerhout, Jeong-Seok Yeo, and Dong-Eog Kim. 2013. "Complementarity between (18)F-FDG PET/CT and Ultrasonography or Angiography in Carotid Plaque Characterization." *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 9(3):176–85. doi: 10.3988/jcn.2013.9.3.176.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, H. J. M. Barnett, D. W. Taylor, R. B. Haynes, D. L. Sackett, S. J. Peerless, G. G. Ferguson, A. J. Fox, R. N. Rankin, V. C. Hachinski, D. O. Wiebers, and M. Eliasziw. 1991. "Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis." *The New England Journal of Medicine* 325(7):445–53. doi: 10.1056/NEJM199108153250701.
- Ogawa, Mikako, Seigo Ishino, Takahiro Mukai, Daigo Asano, Noboru Teramoto, Hiroshi Watabe, Nobuyuki Kudomi, Masashi Shiomi, Yasuhiro Magata, Hidehiro Iida, and Hideo Saji. 2004. "(18)F-FDG Accumulation in Atherosclerotic Plaques: Immunohistochemical and PET Imaging Study." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 45(7):1245–50.
- Ogawa, Mikako, Satoki Nakamura, Yuri Saito, Mutsumi Kosugi, and Yasuhiro Magata. 2012. "What Can Be Seen by 18F-FDG PET in Atherosclerosis Imaging? The Effect of Foam Cell Formation on 18F-FDG Uptake to Macrophages in Vitro." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 53(1):55–58. doi: 10.2967/jnumed.111.092866.
- Ovchinnikova, O. A., L. Folkersen, J. Persson, J. H. N. Lindeman, T. Ueland, P. Aukrust, N. Gavrisheva, E. Shlyakhto, G. Paulsson-Berne, U. Hedin, P. S. Olofsson, and G. K. Hansson. 2014. "The Collagen Cross-Linking Enzyme Lysyl Oxidase Is Associated with the Healing of Human Atherosclerotic Lesions." *Journal of Internal Medicine* 276(5):525–36. doi: 10.1111/joim.12228.
- Ovchinnikova, Olga, Anna-Karin L. Robertson, Dick Wågsäter, Eduardo J. Folco, Marjo Hyry, Johanna Myllyharju, Per Eriksson, Peter Libby, and Göran K. Hansson. 2009. "T-Cell Activation Leads to Reduced Collagen Maturation in Atherosclerotic Plaques of Apoe(-/-) Mice." *The American Journal of Pathology* 174(2):693–700. doi: 10.2353/ajpath.2009.080561.
- Palinski, W., M. E. Rosenfeld, S. Ylä-Herttuala, G. C. Gurtner, S. S. Socher, S. W. Butler, S. Parthasarathy, T. E. Carew, D. Steinberg, and J. L. Witztum. 1989. "Low Density Lipoprotein Undergoes Oxidative Modification in Vivo." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86(4):1372–76. doi: 10.1073/pnas.86.4.1372.
- Park, Young Mi, Maria Febbraio, and Roy L. Silverstein. 2009. "CD36 Modulates Migration of Mouse and Human Macrophages in Response to Oxidized LDL and May Contribute to Macrophage Trapping in the Arterial Intima." *The Journal of Clinical Investigation* 119(1):136–45. doi: 10.1172/JCI35535.

- Partida, Ramon A., Peter Libby, Filippo Crea, and Ik-Kyung Jang. 2018. "Plaque Erosion: A New in Vivo Diagnosis and a Potential Major Shift in the Management of Patients with Acute Coronary Syndromes." *European Heart Journal* 39(22):2070–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehx786.
- Parysow, Oscar, Ana M. Mollerach, Victor Jager, Silvina Racioppi, Jose San Roman, and Victor H. Gerbaudo. 2007. "Low-Dose Oral Propranolol Could Reduce Brown Adipose Tissue F-18 FDG Uptake in Patients Undergoing PET Scans." *Clinical Nuclear Medicine* 32(5):351–57. doi: 10.1097/01.rlu.0000259570.69163.04.
- Pasterkamp, Gerard, Hester M. den Ruijter, and Peter Libby. 2017. "Temporal Shifts in Clinical Presentation and Underlying Mechanisms of Atherosclerotic Disease." *Nature Reviews. Cardiology* 14(1):21–29. doi: 10.1038/nrcardio.2016.166.
- Patel, Roshan, Abed Janoudi, Ameeth Vedre, Kusai Aziz, Umesh Tamhane, Jack Rubinstein, Oliver G. Abela, Kevin Berger, and George S. Abela. 2011. "Plaque Rupture and Thrombosis Are Reduced by Lowering Cholesterol Levels and Crystallization with Ezetimibe and Are Correlated with Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31(9):2007–14. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.226167.
- Paulmier, Benoît, Michèle Duet, Raphaël Khayat, Nadia Pierquet-Ghazzar, Jean-Pierre Laissy, Christophe Maunoury, Florent Hugonnet, Elisabeth Sauvaget, Ludovic Trinquart, and Marc Faraggi. 2008. "Arterial Wall Uptake of Fluorodeoxyglucose on PET Imaging in Stable Cancer Disease Patients Indicates Higher Risk for Cardiovascular Events." *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 15(2):209–17. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.10.009.
- Pedersen, Sune Folke, Martin Græbe, Anne Mette F. Hag, Liselotte Højgaard, Henrik Sillesen, and Andreas Kjær. 2013. "(18)F-FDG Imaging of Human Atherosclerotic Carotid Plaques Reflects Gene Expression of the Key Hypoxia Marker HIF-1 α ." *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 3(5):384–92.
- Pentikäinen, M. O., K. Oörni, M. Ala-Korpela, and P. T. Kovanen. 2000. "Modified LDL - Trigger of Atherosclerosis and Inflammation in the Arterial Intima." *Journal of Internal Medicine* 247(3):359–70. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00655.x.
- Petty, G. W., R. D. Brown, J. P. Whisnant, J. D. Sicks, W. M. O'Fallon, and D. O. Wiebers. 1999. "Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors." *Stroke* 30(12):2513–16. doi: 10.1161/01.str.30.12.2513.
- Potter, Kathleen, Nat Lenzo, John W. Eikelboom, Leonard F. Arnolda, Christopher Beer, and Graeme J. Hankey. 2009. "Effect of Long-Term Homocysteine Reduction with B Vitamins on Arterial Wall Inflammation Assessed by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 27(3):259–65. doi: 10.1159/000199463.
- Qiao, Y., M. Etesami, B. C. Astor, S. R. Zeiler, H. H. Trout, and B. A. Wasserman. 2012. "Carotid Plaque Neovascularization and Hemorrhage Detected by MR Imaging Are Associated with Recent Cerebrovascular Ischemic Events." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 33(4):755–60. doi: 10.3174/ajnr.A2863.
- Rabkin, Zoya, Ora Israel, and Zohar Keidar. 2010. "Do Hyperglycemia and Diabetes Affect the Incidence of False-Negative 18F-FDG PET/CT Studies in Patients Evaluated for

- Infection or Inflammation and Cancer? A Comparative Analysis.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 51(7):1015–20. doi: 10.2967/jnumed.109.074294.
- Rajamäki, Kristiina, Jani Lappalainen, Katariina Oörni, Elina Välimäki, Sampsa Matikainen, Petri T. Kovanen, and Kari K. Eklund. 2010. “Cholesterol Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome in Human Macrophages: A Novel Link between Cholesterol Metabolism and Inflammation.” *PloS One* 5(7):e11765. doi: 10.1371/journal.pone.0011765.
- Ramadan, Ronnie, Saurabh S. Dhawan, José Nilo G. Binongo, Ayman Alkhoder, Dean P. Jones, John N. Oshinski, and Arshed A. Quyyumi. 2016. “Effect of Angiotensin II Type I Receptor Blockade with Valsartan on Carotid Artery Atherosclerosis: A Double Blind Randomized Clinical Trial Comparing Valsartan and Placebo (EFFERVESCENT).” *American Heart Journal* 174:68–79. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.021.
- Reivich, M., A. Alavi, A. Wolf, J. Fowler, J. Russell, C. Arnett, R. R. MacGregor, C. Y. Shiue, H. Atkins, and A. Anand. 1985. “Glucose Metabolic Rate Kinetic Model Parameter Determination in Humans: The Lumped Constants and Rate Constants for [18F]Fluorodeoxyglucose and [11C]Deoxyglucose.” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 5(2):179–92. doi: 10.1038/jcbfm.1985.24.
- Richardson, P. D., M. J. Davies, and G. V. Born. 1989. “Influence of Plaque Configuration and Stress Distribution on Fissuring of Coronary Atherosclerotic Plaques.” *Lancet (London, England)* 2(8669):941–44. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90953-7.
- Robbins, Clinton S., Ingo Hilgendorf, Georg F. Weber, Igor Theurl, Yoshiko Iwamoto, Jose-Luiz Figueiredo, Rostic Gorbatov, Galina K. Sukhova, Louisa M. S. Gerhardt, David Smyth, Caleb C. J. Zavitz, Eric A. Shikatani, Michael Parsons, Nico van Rooijen, Herbert Y. Lin, Mansoor Husain, Peter Libby, Matthias Nahrendorf, Ralph Weissleder, and Filip K. Swirski. 2013. “Local Proliferation Dominates Lesional Macrophage Accumulation in Atherosclerosis.” *Nature Medicine* 19(9):1166–72. doi: 10.1038/nm.3258.
- Rockman, Caron B., Glenn R. Jacobowitz, Paul J. Gagne, Mark A. Adelman, Patrick J. Lamparello, Ronnie Landis, and Thomas S. Riles. 2004. “Focused Screening for Occult Carotid Artery Disease: Patients with Known Heart Disease Are at High Risk.” *Journal of Vascular Surgery* 39(1):44–51. doi: 10.1016/j.jvs.2003.07.008.
- Rogers, Ian S., Khurram Nasir, Amparo L. Figueroa, Ricardo C. Cury, Udo Hoffmann, David A. Vermylen, Thomas J. Brady, and Ahmed Tawakol. 2010. “Feasibility of FDG Imaging of the Coronary Arteries: Comparison between Acute Coronary Syndrome and Stable Angina.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 3(4):388–97. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.004.
- Rohren, Eric M., Timothy G. Turkington, and R. Edward Coleman. 2004. “Clinical Applications of PET in Oncology.” *Radiology* 231(2):305–32. doi: 10.1148/radiol.2312021185.
- Rominger, Axel, Tobias Saam, Sarah Wolpers, Clemens C. Cyran, Michael Schmidt, Stefan Foerster, Konstantin Nikolaou, Maximilian F. Reiser, Peter Bartenstein, and Marcus Hacker. 2009. “18F-FDG PET/CT Identifies Patients at Risk for Future Vascular Events in an Otherwise Asymptomatic Cohort with Neoplastic Disease.” *Journal of*

Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine 50(10):1611–20. doi: 10.2967/jnumed.109.065151.

- Rong, James X., Mark Shapiro, Eugene Trogan, and Edward A. Fisher. 2003. “Transdifferentiation of Mouse Aortic Smooth Muscle Cells to a Macrophage-like State after Cholesterol Loading.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(23):13531–36. doi: 10.1073/pnas.1735526100.
- Ross, R. 1999. “Atherosclerosis--an Inflammatory Disease.” *The New England Journal of Medicine* 340(2):115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
- Rudd, J. H. F., E. A. Warburton, T. D. Fryer, H. A. Jones, J. C. Clark, N. Antoun, P. Johnström, A. P. Davenport, P. J. Kirkpatrick, B. N. Arch, J. D. Pickard, and P. L. Weissberg. 2002. “Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation with [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography.” *Circulation* 105(23):2708–11. doi: 10.1161/01.cir.0000020548.60110.76.
- Rudd, James H. F., Josef Machac, and Zahi A. Fayad. 2007. “Simvastatin and Plaque Inflammation.” *Journal of the American College of Cardiology* 49(19):1991; author reply 1991-1992. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.003.
- Rudd, James H. F., Kelly S. Myers, Sameer Bansilal, Josef Machac, Cathy Anne Pinto, Christopher Tong, Ash Rafique, Richard Hargeaves, Michael Farkouh, Valentin Fuster, and Zahi A. Fayad. 2008. “Atherosclerosis Inflammation Imaging with 18F-FDG PET: Carotid, Iliac, and Femoral Uptake Reproducibility, Quantification Methods, and Recommendations.” *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 49(6):871–78. doi: 10.2967/jnumed.107.050294.
- Rudd, James H. F., Kelly S. Myers, Sameer Bansilal, Josef Machac, Ash Rafique, Michael Farkouh, Valentin Fuster, and Zahi A. Fayad. 2007. “(18)Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging of Atherosclerotic Plaque Inflammation Is Highly Reproducible: Implications for Atherosclerosis Therapy Trials.” *Journal of the American College of Cardiology* 50(9):892–96. doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.024.
- Rudd, James H. F., Kelly S. Myers, Sameer Bansilal, Josef Machac, Mark Woodward, Valentin Fuster, Michael E. Farkouh, and Zahi A. Fayad. 2009. “Relationships among Regional Arterial Inflammation, Calcification, Risk Factors, and Biomarkers: A Prospective Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Study.” *Circulation. Cardiovascular Imaging* 2(2):107–15. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.811752.
- Saam, T., M. S. Ferguson, V. L. Yarnykh, N. Takaya, D. Xu, N. L. Polissar, T. S. Hatsukami, and C. Yuan. 2005. “Quantitative Evaluation of Carotid Plaque Composition by in Vivo MRI.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25(1):234–39. doi: 10.1161/01.ATV.0000149867.61851.31.
- Saam, Tobias, Holger Hetterich, Verena Hoffmann, Chun Yuan, Martin Dichgans, Holger Poppert, Thomas Koepfel, Ulrich Hoffmann, Maximilian F. Reiser, and Fabian Bamberg. 2013. “Meta-Analysis and Systematic Review of the Predictive Value of Carotid Plaque Hemorrhage on Cerebrovascular Events by Magnetic Resonance Imaging.” *Journal of the American College of Cardiology* 62(12):1081–91. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.015.
- Saam, Tobias, William S. Kerwin, Baocheng Chu, Jianming Cai, Annette Kampschulte, Thomas S. Hatsukami, Xue-Qiao Zhao, Nayak L. Polissar, Blazej Neradilek, Vasily

- L. Yarnykh, Kelly Flemming, John Huston, William Insull, Joel D. Morrisett, Scott D. Rand, Kevin J. DeMarco, and Chun Yuan. 2005. "Sample Size Calculation for Clinical Trials Using Magnetic Resonance Imaging for the Quantitative Assessment of Carotid Atherosclerosis." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 7(5):799–808. doi: 10.1080/10976640500287703.
- Saam, Tobias, Axel Rominger, Sarah Wolpers, Konstantin Nikolaou, Carsten Rist, Martin Greif, Paul Cumming, Alexander Becker, Stefan Foerster, Maximilian F. Reiser, Peter Bartenstein, and Marcus Hacker. 2010. "Association of Inflammation of the Left Anterior Descending Coronary Artery with Cardiovascular Risk Factors, Plaque Burden and Pericardial Fat Volume: A PET/CT Study." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37(6):1203–12. doi: 10.1007/s00259-010-1432-2.
- Saba, L., G. Caddeo, R. Sanfilippo, R. Montisci, and G. Mallarini. 2007. "CT and Ultrasound in the Study of Ulcerated Carotid Plaque Compared with Surgical Results: Potentialities and Advantages of Multidetector Row CT Angiography." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 28(6):1061–66. doi: 10.3174/ajnr.A0486.
- Saba, L., C. Yuan, T. S. Hatsukami, N. Balu, Y. Qiao, J. K. DeMarco, T. Saam, A. R. Moody, D. Li, C. C. Matouk, M. H. Johnson, H. R. Jäger, M. Mossa-Basha, M. E. Kooi, Z. Fan, D. Saloner, M. Wintermark, D. J. Mikulis, B. A. Wasserman, and Vessel Wall Imaging Study Group of the American Society of Neuroradiology. 2018. "Carotid Artery Wall Imaging: Perspective and Guidelines from the ASNR Vessel Wall Imaging Study Group and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 39(2):E9–31. doi: 10.3174/ajnr.A5488.
- Saba, Luca, Maria Letizia Lai, Roberto Montisci, Elisabetta Tamponi, Roberto Sanfilippo, Gavino Faa, and Mario Piga. 2012. "Association between Carotid Plaque Enhancement Shown by Multidetector CT Angiography and Histologically Validated Microvessel Density." *European Radiology* 22(10):2237–45. doi: 10.1007/s00330-012-2467-5.
- Sacco, R. L. 2001. "Clinical Practice. Extracranial Carotid Stenosis." *The New England Journal of Medicine* 345(15):1113–18. doi: 10.1056/NEJMc011227.
- Saha, Sandeep A., Venu Gourineni, and Steven B. Feinstein. 2016. "The Use of Contrast-Enhanced Ultrasonography for Imaging of Carotid Atherosclerotic Plaques: Current Evidence, Future Directions." *Neuroimaging Clinics of North America* 26(1):81–96. doi: 10.1016/j.nic.2015.09.007.
- Schaar, Johannes A., James E. Muller, Erling Falk, Renu Virmani, Valentin Fuster, Patrick W. Serruys, Antonio Colombo, Christodoulos Stefanadis, S. Ward Casscells, Pedro R. Moreno, Attilio Maseri, and Anton F. W. van der Steen. 2004. "Terminology for High-Risk and Vulnerable Coronary Artery Plaques. Report of a Meeting on the Vulnerable Plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece." *European Heart Journal* 25(12):1077–82. doi: 10.1016/j.ehj.2004.01.002.
- Schett, G., Q. Xu, A. Amberger, R. Van der Zee, H. Recheis, J. Willeit, and G. Wick. 1995. "Autoantibodies against Heat Shock Protein 60 Mediate Endothelial Cytotoxicity." *The Journal of Clinical Investigation* 96(6):2569–77. doi: 10.1172/JCI118320.
- Schwartz, Gregory G., Anders G. Olsson, Markus Abt, Christie M. Ballantyne, Philip J. Barter, Jochen Brumm, Bernard R. Chaitman, Ingar M. Holme, David Kallend,

- Lawrence A. Leiter, Eran Leitersdorf, John J. V. McMurray, Hardi Mundl, Stephen J. Nicholls, Prediman K. Shah, Jean-Claude Tardif, R. Scott Wright, and dal-OUTCOMES Investigators. 2012. "Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome." *The New England Journal of Medicine* 367(22):2089–99. doi: 10.1056/NEJMoa1206797.
- Sedding, Daniel G., Erin C. Boyle, Jasper A. F. Demandt, Judith C. Sluimer, Jochen Dutzmann, Axel Haverich, and Johann Bauersachs. 2018. "Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of Atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease." *Frontiers in Immunology* 9:706. doi: 10.3389/fimmu.2018.00706.
- Shah, Benoy N., Navtej S. Chahal, Jaspal S. Kooner, and Roxy Senior. 2017. "Contrast-Enhanced Ultrasonography vs B-Mode Ultrasound for Visualization of Intima-Media Thickness and Detection of Plaques in Human Carotid Arteries." *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 34(5):723–30. doi: 10.1111/echo.13513.
- Sharkey, Jack, Philip J. Starkey Lewis, Michael Barrow, Salamah M. Alwahsh, June Noble, Eilidh Livingstone, Ross J. Lennen, Maurits A. Jansen, Jaime Garcia Carrion, Neill Liptrott, Shareen Forbes, Dave J. Adams, Amy E. Chadwick, Stuart J. Forbes, Patricia Murray, Matthew J. Rosseinsky, Christopher E. Goldring, and B. Kevin Park. 2017. "Functionalized Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Provide Highly Efficient Iron-Labeling in Macrophages for Magnetic Resonance-Based Detection in Vivo." *Cytotherapy* 19(4):555–69. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.01.003.
- Shaw, P. X., S. Hörkkö, M. K. Chang, L. K. Curtiss, W. Palinski, G. J. Silverman, and J. L. Witztum. 2000. "Natural Antibodies with the T15 Idiotype May Act in Atherosclerosis, Apoptotic Clearance, and Protective Immunity." *The Journal of Clinical Investigation* 105(12):1731–40. doi: 10.1172/JCI8472.
- Sheikine, Yuri, and Marcelo F. Di Carli. 2008. "Integrated PET/CT in the Assessment of Etiology and Viability in Ischemic Heart Failure." *Current Heart Failure Reports* 5(3):136–42. doi: 10.1007/s11897-008-0022-0.
- Silvera, Stephane S., Hamza El Aidi, James H. F. Rudd, Venkatesh Mani, Lingde Yang, Michael Farkouh, Valentin Fuster, and Zahi A. Fayad. 2009. "Multimodality Imaging of Atherosclerotic Plaque Activity and Composition Using FDG-PET/CT and MRI in Carotid and Femoral Arteries." *Atherosclerosis* 207(1):139–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.023.
- Skälén, Kristina, Maria Gustafsson, Ellen Knutsen Rydberg, Lillemor Mattsson Hultén, Olov Wiklund, Thomas L. Innerarity, and Jan Borén. 2002. "Subendothelial Retention of Atherogenic Lipoproteins in Early Atherosclerosis." *Nature* 417(6890):750–54. doi: 10.1038/nature00804.
- Sluimer, Judith C., and Mat J. Daemen. 2009. "Novel Concepts in Atherogenesis: Angiogenesis and Hypoxia in Atherosclerosis." *The Journal of Pathology* 218(1):7–29. doi: 10.1002/path.2518.
- Sluimer, Judith C., Jean-Marie Gasc, Job L. van Wanroij, Natasja Kisters, Mathijs Groeneweg, Maarten D. Sollewijn Gelpke, Jack P. Cleutjens, Luc H. van den Akker, Pierre Corvol, Bradley G. Wouters, Mat J. Daemen, and Ann-Pascale J. Bijnens. 2008. "Hypoxia, Hypoxia-Inducible Transcription Factor, and Macrophages in Human Atherosclerotic Plaques Are Correlated with Intraplaque Angiogenesis." *Journal of*

the American College of Cardiology 51(13):1258–65. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.025.

- Smits, P. C., G. Pasterkamp, M. A. Quarles van Ufford, F. D. Eefting, P. R. Stella, P. P. de Jaegere, and C. Borst. 1999. “Coronary Artery Disease: Arterial Remodelling and Clinical Presentation.” *Heart (British Cardiac Society)* 82(4):461–64. doi: 10.1136/hrt.82.4.461.
- Spanos, Konstantinos, Ioannis Tzorbatzoglou, Paraskevi Lazari, Dimitrios Maras, and Athanasios D. Giannoukas. 2018. “Carotid Artery Plaque Echomorphology and Its Association with Histopathologic Characteristics.” *Journal of Vascular Surgery* 68(6):1772–80. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.068.
- Sriranjan, Rouchelle S., Jason M. Tarkin, Nicholas R. Evans, Elizabeth P. V. Le, Mohammed M. Chowdhury, and James H. F. Rudd. 2021. “Atherosclerosis Imaging Using PET: Insights and Applications.” *British Journal of Pharmacology* 178(11):2186–2203. doi: 10.1111/bph.14868.
- Stary, H. C., A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, M. E. Rosenfeld, C. J. Schwartz, W. D. Wagner, and R. W. Wissler. 1995. “A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.” *Circulation* 92(5):1355–74. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355.
- Stefanadis, C., L. Diamantopoulos, C. Vlachopoulos, E. Tsiamis, J. Dernellis, K. Toutouzas, E. Stefanadi, and P. Toutouzas. 1999. “Thermal Heterogeneity within Human Atherosclerotic Coronary Arteries Detected in Vivo: A New Method of Detection by Application of a Special Thermography Catheter.” *Circulation* 99(15):1965–71. doi: 10.1161/01.cir.99.15.1965.
- Stefanadis, C., K. Toutouzas, E. Tsiamis, C. Stratos, M. Vavuranakis, I. Kallikazaros, D. Panagiotakos, and P. Toutouzas. 2001. “Increased Local Temperature in Human Coronary Atherosclerotic Plaques: An Independent Predictor of Clinical Outcome in Patients Undergoing a Percutaneous Coronary Intervention.” *Journal of the American College of Cardiology* 37(5):1277–83. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01137-8.
- Stefanadis, C., K. Toutouzas, M. Vavuranakis, E. Tsiamis, D. Tousoulis, D. B. Panagiotakos, S. Vaina, C. Pitsavos, and P. Toutouzas. 2002. “Statin Treatment Is Associated with Reduced Thermal Heterogeneity in Human Atherosclerotic Plaques.” *European Heart Journal* 23(21):1664–69. doi: 10.1053/euhj.2002.3174.
- Stefanadis, Christodoulos, Konstantinos Toutouzas, Eleftherios Tsiamis, Ioannis Mitropoulos, Costas Tsioufis, Ioannis Kallikazaros, Christos Pitsavos, and Pavlos Toutouzas. 2003. “Thermal Heterogeneity in Stable Human Coronary Atherosclerotic Plaques Is Underestimated in Vivo: The ‘Cooling Effect’ of Blood Flow.” *Journal of the American College of Cardiology* 41(3):403–8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02817-6.
- Stefanadis, Christodoulos, Konstantinos Toutouzas, Eleftherios Tsiamis, Manolis Vavuranakis, Costas Tsioufis, Elli Stefanadi, and Harisios Boudoulas. 2007. “Relation between Local Temperature and C-Reactive Protein Levels in Patients with Coronary Artery Disease: Effects of Atorvastatin Treatment.” *Atherosclerosis* 192(2):396–400. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.038.

- Stefanadis, Christodoulos, Konstantinos Toutouzas, Sophia Vaina, Manolis Vavuranakis, and Pavlos Toutouzas. 2002. "Thermography of the Cardiovascular System." *Journal of Interventional Cardiology* 15(6):461–66. doi: 10.1111/j.1540-8183.2002.tb01089.x.
- Stefanadis, Christodoulos, Eleftherios Tsiamis, Sophia Vaina, Konstantinos Toutouzas, Harrisios Boudoulas, John Gialafos, and Pavlos Toutouzas. 2004. "Temperature of Blood in the Coronary Sinus and Right Atrium in Patients with and without Coronary Artery Disease." *The American Journal of Cardiology* 93(2):207–10. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.09.040.
- Stefanadis, Christodoulos, Konstantinos Toutouzas, Eleftherios Tsiamis, Sophia Vaina, Costas Tsioufis, Elli Stefanadis, and Pavlos Toutouzas. 2004. "The Cooling Effect of Coronary Blood Flow on Heart: A New Approach." *The Journal of Invasive Cardiology* 16(9):455–58.
- Steinvil, Arie, Ben Sadeh, Yaron Arbel, Dan Justo, Anca Belei, Natan Borenstein, Shmuel Banai, and Amir Halkin. 2011. "Prevalence and Predictors of Concomitant Carotid and Coronary Artery Atherosclerotic Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 57(7):779–83. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.047.
- Stemme, S., B. Faber, J. Holm, O. Wiklund, J. L. Witztum, and G. K. Hansson. 1995. "T Lymphocytes from Human Atherosclerotic Plaques Recognize Oxidized Low Density Lipoprotein." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92(9):3893–97. doi: 10.1073/pnas.92.9.3893.
- Stiekema, Lotte C. A., Erik S. G. Stroes, Simone L. Verweij, Helina Kassahun, Lisa Chen, Scott M. Wasserman, Marc S. Sabatine, Venkatesh Mani, and Zahi A. Fayad. 2019. "Persistent Arterial Wall Inflammation in Patients with Elevated Lipoprotein(a) despite Strong Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibody Treatment." *European Heart Journal* 40(33):2775–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehy862.
- Stöger, J. Laurant, Marion J. J. Gijbels, Saskia van der Velden, Marco Manca, Chris M. van der Loos, Erik A. L. Biessen, Mat J. A. P. Daemen, Esther Lutgens, and Menno P. J. de Winther. 2012. "Distribution of Macrophage Polarization Markers in Human Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 225(2):461–68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
- Strauss, H. William, Mark Dunphy, and Naoki Tokita. 2004. "Imaging the Vulnerable Plaque: A Scintillating Light at the End of the Tunnel?" *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 45(7):1106–7.
- Strobl, Frederik F., Axel Rominger, Sarah Wolpers, Carsten Rist, Fabian Bamberg, Kolja M. Thierfelder, Konstantin Nikolaou, Christopher Uebleis, Marcus Hacker, Maximilian F. Reiser, and Tobias Saam. 2013. "Impact of Cardiovascular Risk Factors on Vessel Wall Inflammation and Calcified Plaque Burden Differs across Vascular Beds: A PET-CT Study." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 29(8):1899–1908. doi: 10.1007/s10554-013-0277-8.
- Subramanian, Sharath, Hamed Emami, Esad Vucic, Parmanand Singh, Jayanthi Vijayakumar, Kenneth M. Fifer, Achilles Alon, Sudha S. Shankar, Michael Farkouh, James H. F. Rudd, Zahi A. Fayad, Thomas E. Van Dyke, and Ahmed Tawakol. 2013. "High-Dose Atorvastatin Reduces Periodontal Inflammation: A Novel Pleiotropic Effect of Statins." *Journal of the American College of Cardiology* 62(25):2382–91. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1627.

- Subramanian, Sharath, Ahmed Tawakol, Tricia H. Burdo, Suhny Abbbara, Jeffrey Wei, Jayanthi Vijayakumar, Erin Corsini, Amr Abdelbaky, Markella V. Zanni, Udo Hoffmann, Kenneth C. Williams, Janet Lo, and Steven K. Grinspoon. 2012. "Arterial Inflammation in Patients with HIV." *JAMA* 308(4):379–86. doi: 10.1001/jama.2012.6698.
- Sun, Jie, Niranjana Balu, Daniel S. Hippe, Yunjing Xue, Li Dong, Xihai Zhao, Feiyu Li, Dongxiang Xu, Thomas S. Hatsukami, and Chun Yuan. 2013. "Subclinical Carotid Atherosclerosis: Short-Term Natural History of Lipid-Rich Necrotic Core--a Multicenter Study with MR Imaging." *Radiology* 268(1):61–68. doi: 10.1148/radiol.13121702.
- Tahara, Nobuhiro, Hisashi Kai, Masatoshi Ishibashi, Hiroyuki Nakaura, Hayato Kaida, Kenkichi Baba, Naofumi Hayabuchi, and Tsutomu Imaizumi. 2006. "Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation: Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography." *Journal of the American College of Cardiology* 48(9):1825–31. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.069.
- Takaya, Norihide, Jianming Cai, Marina S. Ferguson, Vasily L. Yarnykh, Baocheng Chu, Tobias Saam, Nayak L. Polissar, Jane Sherwood, Ricardo C. Cury, Robert J. Anders, Kay O. Broshat, Denise Hinton, Karen L. Furie, Thomas S. Hatsukami, and Chun Yuan. 2006. "Intra- and Interreader Reproducibility of Magnetic Resonance Imaging for Quantifying the Lipid-Rich Necrotic Core Is Improved with Gadolinium Contrast Enhancement." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 24(1):203–10. doi: 10.1002/jmri.20599.
- Tang, D., C. Yang, S. Kobayashi, and D. N. Ku. 2001. "Steady Flow and Wall Compression in Stenotic Arteries: A Three-Dimensional Thick-Wall Model with Fluid-Wall Interactions." *Journal of Biomechanical Engineering* 123(6):548–57. doi: 10.1115/1.1406036.
- Tang, Tjun Y., Simon P. S. Howarth, Sam R. Miller, Martin J. Graves, Andrew J. Patterson, Jean-Marie U-King-Im, Zhi Y. Li, Stewart R. Walsh, Andrew P. Brown, Peter J. Kirkpatrick, Elizabeth A. Warburton, Paul D. Hayes, Kevin Varty, Jonathan R. Boyle, Michael E. Gaunt, Andrew Zalewski, and Jonathan H. Gillard. 2009. "The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation Using Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Carotid Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 53(22):2039–50. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.018.
- Tanimoto, Shuzou, Yuji Ikari, Kengo Tanabe, Sen Yachi, Hiroyoshi Nakajima, Tomohiro Nakayama, Mitsuharu Hatori, Gaku Nakazawa, Yoshinobu Onuma, Yasutomi Higashikuni, Hirosada Yamamoto, Eiichi Tooda, and Kazuhiro Hara. 2005. "Prevalence of Carotid Artery Stenosis in Patients with Coronary Artery Disease in Japanese Population." *Stroke* 36(10):2094–98. doi: 10.1161/01.STR.0000185337.82019.9e.
- Taqueti, Viviany R., Marcelo F. Di Carli, Michael Jerosch-Herold, Galina K. Sukhova, Venkatesh L. Murthy, Eduardo J. Folco, Raymond Y. Kwong, C. Keith Ozaki, Michael Belkin, Matthias Nahrendorf, Ralph Weissleder, and Peter Libby. 2014. "Increased Microvascularization and Vessel Permeability Associate with Active Inflammation in Human Atheromata." *Circulation. Cardiovascular Imaging* 7(6):920–29. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002113.

- Tarkin, Jason M., Marc R. Dweck, Nicholas R. Evans, Richard A. P. Takx, Adam J. Brown, Ahmed Tawakol, Zahi A. Fayad, and James H. F. Rudd. 2016. "Imaging Atherosclerosis." *Circulation Research* 118(4):750–69. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306247.
- Tarkin, Jason M., Marc R. Dweck, and James H. F. Rudd. 2019. "Imaging as a Surrogate Marker of Drug Efficacy in Cardiovascular Disease." *Heart (British Cardiac Society)* 105(7):567–78. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311213.
- Tarkin, Jason M., Francis R. Joshi, Nicholas R. Evans, Mohammed M. Chowdhury, Nichola L. Figg, Aarti V. Shah, Lakshi T. Starks, Abel Martin-Garrido, Roido Manavaki, Emma Yu, Rhoda E. Kuc, Luigi Grassi, Roman Kreuzhuber, Myrto A. Kostadima, Mattia Frontini, Peter J. Kirkpatrick, Patrick A. Coughlin, Deepa Gopalan, Tim D. Fryer, John R. Buscombe, Ashley M. Groves, Willem H. Ouweland, Martin R. Bennett, Elizabeth A. Warburton, Anthony P. Davenport, and James H. F. Rudd. 2017. "Detection of Atherosclerotic Inflammation by ⁶⁸Ga-DOTATATE PET Compared to [¹⁸F]FDG PET Imaging." *Journal of the American College of Cardiology* 69(14):1774–91. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.060.
- Tawakol, Ahmed, Zahi A. Fayad, Robin Mogg, Achilles Alon, Michael T. Klimas, Hayes Dansky, Sharath S. Subramanian, Amr Abdelbaky, James H. F. Rudd, Michael E. Farkouh, Irene O. Nunes, Chan R. Beals, and Sudha S. Shankar. 2013. "Intensification of Statin Therapy Results in a Rapid Reduction in Atherosclerotic Inflammation: Results of a Multicenter Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Feasibility Study." *Journal of the American College of Cardiology* 62(10):909–17. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.066.
- Tawakol, Ahmed, Raymond Q. Migrino, Gregory G. Bashian, Shahinaz Bedri, David Vermylen, Ricardo C. Cury, Denise Yates, Glenn M. LaMuraglia, Karen Furie, Stuart Houser, Henry Gewirtz, James E. Muller, Thomas J. Brady, and Alan J. Fischman. 2006. "In Vivo ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Provides a Noninvasive Measure of Carotid Plaque Inflammation in Patients." *Journal of the American College of Cardiology* 48(9):1818–24. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.076.
- Tawakol, Ahmed, Raymond Q. Migrino, Udo Hoffmann, Suhny Abbara, Stuart Houser, Henry Gewirtz, James E. Muller, Thomas J. Brady, and Alan J. Fischman. 2005. "Noninvasive in Vivo Measurement of Vascular Inflammation with F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography." *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 12(3):294–301. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.03.002.
- Tawakol, Ahmed, Parmanand Singh, James H. F. Rudd, Joseph Soffer, Gengqian Cai, Esad Vucic, Sarah P. Brannan, Elizabeth A. Tarka, Bonnie C. Shaddinger, Lea Sarov-Blat, Paul Matthews, Sharath Subramanian, Michael Farkouh, and Zahi A. Fayad. 2014. "Effect of Treatment for 12 Weeks with Rilapladi, a Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inhibitor, on Arterial Inflammation as Assessed with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging." *Journal of the American College of Cardiology* 63(1):86–88. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.050.
- Tenaglia, A. N., K. G. Peters, M. H. Sketch, and B. H. Annex. 1998. "Neovascularization in Atherectomy Specimens from Patients with Unstable Angina: Implications for Pathogenesis of Unstable Angina." *American Heart Journal* 135(1):10–14. doi: 10.1016/s0002-8703(98)70336-9.

- Timmis, Adam, Nick Townsend, Chris Gale, Rick Grobbee, Nikos Maniadakis, Marcus Flather, Elizabeth Wilkins, Lucy Wright, Rimke Vos, Jeroen Bax, Maxim Blum, Fausto Pinto, Panos Vardas, and ESC Scientific Document Group. 2018. "European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017." *European Heart Journal* 39(7):508–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
- Touboul, P. J., M. G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csiba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, R. Hernandez Hernandez, M. Jaff, S. Kownator, T. Naqvi, P. Prati, T. Rundek, M. Sitzer, U. Schminke, J. C. Tardif, A. Taylor, E. Vicaut, and K. S. Woo. 2012. "Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 34(4):290–96. doi: 10.1159/000343145.
- Toutouzas, K., G. Benetos, M. Drakopoulou, P. Bounas, D. Tsekoura, K. Stathogiannis, I. Koutagiari, C. Aggeli, A. Karanasos, D. Panagiotakos, E. Siores, and C. Stefanadis. 2014. "Insights from a Thermography-Based Method Suggesting Higher Carotid Inflammation in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease." *Diabetes & Metabolism* 40(6):431–38. doi: 10.1016/j.diabet.2014.05.005.
- Toutouzas, K., M. Drakopoulou, V. Markou, P. Stougianos, E. Tsiamis, D. Tousoulis, and C. Stefanadis. 2006. "Increased Coronary Sinus Blood Temperature: Correlation with Systemic Inflammation." *European Journal of Clinical Investigation* 36(4):218–23. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01625.x.
- Toutouzas, K., H. Grassos, A. Synetos, M. Drakopoulou, E. Tsiamis, C. Moldovan, G. Agrogiannis, E. Patsouris, E. Siores, and C. Stefanadis. 2011. "A New Non-Invasive Method for Detection of Local Inflammation in Atherosclerotic Plaques: Experimental Application of Microwave Radiometry." *Atherosclerosis* 215(1):82–89. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.019.
- Toutouzas, K., E. Tsiamis, M. Drakopoulou, A. Synetos, J. Karampelas, M. Riga, C. Tsioufis, D. Tousoulis, E. Stefanadi, C. Vlasis, C. Vlassis, and C. Stefanadis. 2009. "Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Diffuse Inflammatory Activation of de Novo Atheromatous Lesions: Implications for Systemic Inflammation." *Diabetes & Metabolism* 35(4):299–304. doi: 10.1016/j.diabet.2009.01.005.
- Toutouzas, Konstantinos, Georgios Benetos, Maria Drakopoulou, Christina Deligianni, Konstantinos Spengos, Christodoulos Stefanadis, Elias Siores, and Dimitrios Tousoulis. 2015. "Incremental Predictive Value of Carotid Inflammation in Acute Ischemic Stroke." *Stroke* 46(1):272–74. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007526.
- Toutouzas, Konstantinos, Georgios Benetos, Maria Drakopoulou, Archontoula Michelongona, Charalampia Nikolaou, Constantina Masoura, Konstantinos Stathogiannis, Constantina Aggeli, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores, and Christodoulos Stefanadis. 2013a. "Morphological and Functional Assessment of Carotid Plaques Have Similar Predictive Accuracy for Coronary Artery Disease." *Stroke* 44(9):2607–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002462.
- Toutouzas, Konstantinos, Georgios Benetos, Maria Drakopoulou, Archontoula Michelongona, Charalampia Nikolaou, Constantina Masoura, Konstantinos Stathogiannis, Constantina Aggeli, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores, and Christodoulos Stefanadis. 2013b. "Morphological and Functional Assessment of Carotid Plaques Have Similar

- Predictive Accuracy for Coronary Artery Disease.” *Stroke* 44(9):2607–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002462.
- Toutouzas, Konstantinos, Georgios Benetos, Antonios Karanasos, Yiannis S. Chatzizisis, Andreas A. Giannopoulos, and Dimitris Tousoulis. 2015. “Vulnerable Plaque Imaging: Updates on New Pathobiological Mechanisms.” *European Heart Journal* 36(45):3147–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv508.
- Toutouzas, Konstantinos, Georgios Benetos, Iosif Koutagiar, Nikolaos Barampoutis, Fotini Mitropoulou, Periklis Davlourous, Petros P. Sfikakis, Dimitrios Alexopoulos, Christodoulos Stefanadis, Elias Siores, and Dimitris Tousoulis. 2017. “Noninvasive Detection of Increased Carotid Artery Temperature in Patients with Coronary Artery Disease Predicts Major Cardiovascular Events at One Year: Results from a Prospective Multicenter Study.” *Atherosclerosis* 262:25–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.019.
- Toutouzas, Konstantinos, Georgios Benetos, Georgios Oikonomou, Nikolaos Barampoutis, Iosif Koutagiar, Spyros Galanakos, Maria Karmpaloti, Maria Drakopoulou, Konstantinos Stathogiannis, Pavlos Bounas, Vasiliki Gata, Fani Antoniadou, Periklis Davlourous, Dimitrios Alexopoulos, Georgios Hahalis, Elias Siores, Petros P. Sfikakis, and Dimitris Tousoulis. 2018. “Increase in Carotid Temperature Heterogeneity Is Associated With Cardiovascular and Cerebrovascular Events.” *Circulation. Cardiovascular Imaging* 11(11):e008292. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008292.
- Toutouzas, Konstantinos, Maria Drakopoulou, Constantina Aggeli, Charalampia Nikolaou, Ioannis Felekos, Haralampos Grassos, Andreas Synetos, Konstantinos Stathogiannis, Antonis Karanasos, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores, and Christodoulos Stefanadis. 2012. “In Vivo Measurement of Plaque Neovascularisation and Thermal Heterogeneity in Intermediate Lesions of Human Carotid Arteries.” *Heart (British Cardiac Society)* 98(23):1716–21. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302507.
- Toutouzas, Konstantinos, Maria Drakopoulou, Constantina Aggeli, Charalampia Nikolaou, Ioannis Felekos, Haralampos Grassos, Andreas Synetos, Konstantinos Stathogiannis, Antonis Karanasos, Eleftherios Tsiamis, Elias Siores, and Christodoulos Stefanadis. 2014. “In Vivo Measurement of Plaque Neovascularisation and Thermal Heterogeneity in Intermediate Lesions of Human Carotid Arteries. The Authors’ Reply.” *Heart (British Cardiac Society)* 100(4):e1. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303147.
- Toutouzas, Konstantinos, Maria Drakopoulou, Virginia Markou, Ioannis Karabelas, Sophia Vaina, Manolis Vavuranakis, Eleftherios Tsiamis, Costas Tsioufis, Aris Androulakis, and Christodoulos Stefanadis. 2007. “Correlation of Systemic Inflammation with Local Inflammatory Activity in Non-Culprit Lesions: Beneficial Effect of Statins.” *International Journal of Cardiology* 119(3):368–73. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.08.026.
- Toutouzas, Konstantinos, Charalampos Grassos, Maria Drakopoulou, Andreas Synetos, Eleftherios Tsiamis, Constantina Aggeli, Konstantinos Stathogiannis, Dimitrios Klettas, Nikolaos Kavantzias, Georgios Agrogiannis, Efstratios Patsouris, Christos Klonaris, Nikolaos Liasis, Dimitrios Tousoulis, Elias Siores, and Christodoulos Stefanadis. 2012. “First in Vivo Application of Microwave Radiometry in Human Carotids: A New Noninvasive Method for Detection of Local Inflammatory Activation.” *Journal of the American College of Cardiology* 59(18):1645–53. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.033.

- Toutouzas, Konstantinos, Virginia Markou, Maria Drakopoulou, Ioannis Mitropoulos, Eleftherios Tsiamis, and Christodoulos Stefanadis. 2005. "Patients with Type Two Diabetes Mellitus: Increased Local Inflammatory Activation in Culprit Atheromatous Plaques." *Hellenic Journal of Cardiology: HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese* 46(4):283–88.
- Toutouzas, Konstantinos, Virginia Markou, Maria Drakopoulou, Ioannis Mitropoulos, Eleftherios Tsiamis, Manolis Vavuranakis, Sophia Vaina, and Christodoulos Stefanadis. 2005. "Increased Heat Generation from Atherosclerotic Plaques in Patients with Type 2 Diabetes: An Increased Local Inflammatory Activation." *Diabetes Care* 28(7):1656–61. doi: 10.2337/diacare.28.7.1656.
- Toutouzas, Konstantinos, Andreas Synetos, Elli Stefanadi, Sophia Vaina, Virginia Markou, Manolis Vavuranakis, Eleftherios Tsiamis, Dimitrios Tousoulis, and Christodoulos Stefanadis. 2007. "Correlation between Morphologic Characteristics and Local Temperature Differences in Culprit Lesions of Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 49(23):2264–71. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.026.
- Toutouzas, Konstantinos, Sophia Vaina, Eleftherios Tsiamis, Manolis Vavuranakis, John Mitropoulos, Eirini Bosinakou, Pavlos Toutouzas, and Christodoulos Stefanadis. 2004. "Detection of Increased Temperature of the Culprit Lesion after Recent Myocardial Infarction: The Favorable Effect of Statins." *American Heart Journal* 148(5):783–88. doi: 10.1016/j.ahj.2004.05.013.
- Touzé, Emmanuel, Jean-François Toussaint, Joël Coste, Emmanuelle Schmitt, Fabrice Bonneville, Pierre Vandermarçq, Jean-Yves Gauvrit, Françoise Douvrin, Jean-François Meder, Jean-Louis Mas, Catherine Oppenheim, and HIGH-Resolution magnetic resonance Imaging in atherosclerotic Stenosis of the Carotid artery (HIRISC) study group. 2007. "Reproducibility of High-Resolution MRI for the Identification and the Quantification of Carotid Atherosclerotic Plaque Components: Consequences for Prognosis Studies and Therapeutic Trials." *Stroke* 38(6):1812–19. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.479139.
- Trelles, M., K. M. Eberhardt, M. Buchholz, A. Schindler, A. Bayer-Karpinska, M. Dichgans, M. F. Reiser, K. Nikolaou, and T. Saam. 2013. "CTA for Screening of Complicated Atherosclerotic Carotid Plaque--American Heart Association Type VI Lesions as Defined by MRI." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 34(12):2331–37. doi: 10.3174/ajnr.A3607.
- Truijman, Martine T. B., Robert M. Kwee, Raf H. M. van Hoof, Evelien Hermeling, Robert J. van Oostenbrugge, Werner H. Mess, Walter H. Backes, Mat J. Daemen, Jan Bucorius, Joachim E. Wildberger, and Marianne Eline Kooi. 2013. "Combined 18F-FDG PET-CT and DCE-MRI to Assess Inflammation and Microvascularization in Atherosclerotic Plaques." *Stroke* 44(12):3568–70. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003140.
- Tupin, Emmanuel, Antonino Nicoletti, Rima Elhage, Mats Rudling, Hans-Gustaf Ljunggren, Göran K. Hansson, and Gabrielle Paulsson Berne. 2004. "CD1d-Dependent Activation of NKT Cells Aggravates Atherosclerosis." *The Journal of Experimental Medicine* 199(3):417–22. doi: 10.1084/jem.20030997.
- Turcotte, E., F. Benard, L. Boucher, and J. Verreault. 2000. "Use of IV Insulin to Reduce Blood Glucose Levels before FDG-PET Scanning in Diabetic Patients." Pp. 283P-

283P in *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*. Vol. 41. SOC NUCLEAR MEDICINE INC 1850 SAMUEL MORSE DR, RESTON, VA 20190-5316 USA.

- Tzanis, G., M. Bonou, G. Benetos, S. Biliou, S. Liatis, C. Kapelios, K. Toutouzas, D. Tousoulis, and J. Barbetseas. 2018. "Thermal Heterogeneity of Carotid Arteries as a Novel Biomarker in Patients with Diabetes Mellitus Assessed for Coronary Artery Disease." *International Journal of Cardiology* 262:20–24. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.102.
- van der Valk, Fleur M., Simone L. Verweij, Koos A. H. Zwinderman, Aart C. Strang, Yannick Kaiser, Henk A. Marquering, Aart J. Nederveen, Erik S. G. Stroes, Hein J. Verberne, and James H. F. Rudd. 2016. "Thresholds for Arterial Wall Inflammation Quantified by 18F-FDG PET Imaging: Implications for Vascular Interventional Studies." *JACC. Cardiovascular Imaging* 9(10):1198–1207. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.04.007.
- Vallabhajosula, S., B. R. Moyer, J. Lister-James, B. J. McBride, H. Lipszyc, H. Lee, D. Bastidas, and R. T. Dean. 1996. "Preclinical Evaluation of Technetium-99m-Labeled Somatostatin Receptor-Binding Peptides." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 37(6):1016–22.
- Van Vré, Emily A., Hafid Ait-Oufella, Alain Tedgui, and Ziad Mallat. 2012. "Apoptotic Cell Death and Efferocytosis in Atherosclerosis." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32(4):887–93. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.224873.
- Varnava, Amanda M., Peter G. Mills, and Michael J. Davies. 2002. "Relationship between Coronary Artery Remodeling and Plaque Vulnerability." *Circulation* 105(8):939–43. doi: 10.1161/hc0802.104327.
- Verheye, Stefan, Guido R. Y. De Meyer, Glenn Van Langenhove, Michiel W. M. Knaapen, and Mark M. Kockx. 2002. "In Vivo Temperature Heterogeneity of Atherosclerotic Plaques Is Determined by Plaque Composition." *Circulation* 105(13):1596–1601. doi: 10.1161/01.cir.0000012527.94843.bf.
- Virmani, R., A. P. Burke, and A. Farb. 1999. "Plaque Rupture and Plaque Erosion." *Thrombosis and Haemostasis* 82 Suppl 1:1–3.
- Virmani, R., F. D. Kolodgie, A. P. Burke, A. Farb, and S. M. Schwartz. 2000. "Lessons from Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20(5):1262–75. doi: 10.1161/01.atv.20.5.1262.
- Virmani, Renu, Allen P. Burke, Andrew Farb, and Frank D. Kolodgie. 2006. "Pathology of the Vulnerable Plaque." *Journal of the American College of Cardiology* 47(8 Suppl):C13-18. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.065.
- Virmani, Renu, Allen P. Burke, Frank D. Kolodgie, and Andrew Farb. 2003. "Pathology of the Thin-Cap Fibroatheroma: A Type of Vulnerable Plaque." *Journal of Interventional Cardiology* 16(3):267–72. doi: 10.1034/j.1600-0854.2003.8042.x.
- Virmani, Renu, Frank D. Kolodgie, Allen P. Burke, Alope V. Finn, Herman K. Gold, Thomas N. Tulenko, Steven P. Wrenn, and Jagat Narula. 2005. "Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture: Angiogenesis as a Source of Intraplaque Hemorrhage." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25(10):2054–61. doi: 10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18.

- Vlachopoulos, Charalambos, Iosif Koutagiar, Ioannis Skoumas, Dimitrios Terentes-Printzios, Evangelos Zacharis, Genovefa Kolovou, Kimon Stamatelopoulos, Loukianos Rallidis, Niki Katsiki, Helen Bilianou, Evangelos Liberopoulos, Antigoni Miliou, Pavlos Kafouris, Aleksandros Georgakopoulos, Vasiliki Gardikioti, Dimitrios Tousoulis, and Constantinos D. Anagnostopoulos. 2019. "Long-Term Administration of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors Reduces Arterial FDG Uptake." *JACC. Cardiovascular Imaging* 12(12):2573–74. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.024.
- Vucic, Esad, Stephen D. Dickson, Claudia Calcagno, James H. F. Rudd, Erin Moshier, Katsumi Hayashi, Jessica S. Mounessa, Michelle Roytman, Matthew J. Moon, James Lin, Sotirios Tsimikas, Edward A. Fisher, Klaas Nicolay, Valentin Fuster, and Zahi A. Fayad. 2011. "Pioglitazone Modulates Vascular Inflammation in Atherosclerotic Rabbits Noninvasive Assessment with FDG-PET-CT and Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging." *JACC. Cardiovascular Imaging* 4(10):1100–1109. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.04.020.
- Wahl, R. L., C. A. Henry, and S. P. Ethier. 1992. "Serum Glucose: Effects on Tumor and Normal Tissue Accumulation of 2-[F-18]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Rodents with Mammary Carcinoma." *Radiology* 183(3):643–47. doi: 10.1148/radiology.183.3.1584912.
- Wainstein, Marco, Marco Costa, Jorge Ribeiro, Alcides Zago, and Campbell Rogers. 2007. "Vulnerable Plaque Detection by Temperature Heterogeneity Measured with a Guidewire System: Clinical, Intravascular Ultrasound and Histopathologic Correlates." *The Journal of Invasive Cardiology* 19(2):49–54.
- Wassélius, Johan, Stig Larsson, and Hans Jacobsson. 2009. "Time-to-Time Correlation of High-Risk Atherosclerotic Lesions Identified with [(18)F]-FDG-PET/CT." *Annals of Nuclear Medicine* 23(1):59–64. doi: 10.1007/s12149-008-0207-3.
- Watanabe, Makoto, Akiko Sangawa, Yoshifumi Sasaki, Maiko Yamashita, Michiko Tanaka-Shintani, Masayuki Shintaku, and Yuichi Ishikawa. 2007. "Distribution of Inflammatory Cells in Adventitia Changed with Advancing Atherosclerosis of Human Coronary Artery." *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 14(6):325–31. doi: 10.5551/jat.e489.
- de Weerd, Marjolein, Jacoba P. Greving, Bo Hedblad, Matthias W. Lorenz, Ellisiv B. Mathiesen, Daniel H. O'Leary, Maria Rosvall, Matthias Sitzer, Erik Buskens, and Michiel L. Bots. 2010. "Prevalence of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in the General Population: An Individual Participant Data Meta-Analysis." *Stroke* 41(6):1294–97. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581058.
- de Weert, Thomas T., Mohamed Ouhlous, Erik Meijering, Pieter E. Zondervan, Johanna M. Hendriks, Marc R. H. M. van Sambeek, Diederik W. J. Dippel, and Aad van der Lugt. 2006. "In Vivo Characterization and Quantification of Atherosclerotic Carotid Plaque Components with Multidetector Computed Tomography and Histopathological Correlation." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26(10):2366–72. doi: 10.1161/01.ATV.0000240518.90124.57.
- Weissberg, Peter L. 2004. "Noninvasive Imaging of Atherosclerosis: The Biology behind the Pictures." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 45(11):1794–95.
- West, Xiaoxia Z., Nikolay L. Malinin, Alona A. Merkulova, Mira Tischenko, Bethany A. Kerr, Ernest C. Borden, Eugene A. Podrez, Robert G. Salomon, and Tatiana V.

- Byzova. 2010. "Oxidative Stress Induces Angiogenesis by Activating TLR2 with Novel Endogenous Ligands." *Nature* 467(7318):972–76. doi: 10.1038/nature09421.
- White, Stephen J., Andrew C. Newby, and Thomas W. Johnson. 2016. "Endothelial Erosion of Plaques as a Substrate for Coronary Thrombosis." *Thrombosis and Haemostasis* 115(3):509–19. doi: 10.1160/TH15-09-0765.
- Whitman, Stewart C., Debra L. Rateri, Stephen J. Szilvassy, Wayne Yokoyama, and Alan Daugherty. 2004. "Depletion of Natural Killer Cell Function Decreases Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor Null Mice." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 24(6):1049–54. doi: 10.1161/01.ATV.0000124923.95545.2c.
- Wick, Georg, Bojana Jakic, Maja Buszko, Marius C. Wick, and Cecilia Grundtman. 2014. "The Role of Heat Shock Proteins in Atherosclerosis." *Nature Reviews. Cardiology* 11(9):516–29. doi: 10.1038/nrcardio.2014.91.
- Williams, K. J., and I. Tabas. 1995. "The Response-to-Retention Hypothesis of Early Atherogenesis." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 15(5):551–61. doi: 10.1161/01.atv.15.5.551.
- Wintermark, M., S. S. Jawadi, J. H. Rapp, T. Tihan, E. Tong, D. V. Glidden, S. Abedin, S. Schaeffer, G. Acevedo-Bolton, B. Boudignon, B. Orwoll, X. Pan, and D. Saloner. 2008. "High-Resolution CT Imaging of Carotid Artery Atherosclerotic Plaques." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 29(5):875–82. doi: 10.3174/ajnr.A0950.
- Woollard, Kevin J., and Frederic Geissmann. 2010. "Monocytes in Atherosclerosis: Subsets and Functions." *Nature Reviews. Cardiology* 7(2):77–86. doi: 10.1038/nrcardio.2009.228.
- Wu, R., Y. H. Huang, L. S. Elinder, and J. Frostegård. 1998. "Lysophosphatidylcholine Is Involved in the Antigenicity of Oxidized LDL." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 18(4):626–30. doi: 10.1161/01.atv.18.4.626.
- Wu, Yen-Wen, Hsian-Li Kao, Chi-Lun Huang, Ming-Fong Chen, Lian-Yu Lin, Yi-Chih Wang, Yen-Hung Lin, Hung-Ju Lin, Kai-Yuan Tzen, Ruoh-Fang Yen, Yu-Chiao Chi, Por-Jau Huang, and Wei-Shiung Yang. 2012. "The Effects of 3-Month Atorvastatin Therapy on Arterial Inflammation, Calcification, Abdominal Adipose Tissue and Circulating Biomarkers." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 39(3):399–407. doi: 10.1007/s00259-011-1994-7.
- Wyss, Christophe A., Michel Neidhart, Lukas Altwegg, Katharina S. Spanaus, Keiko Yonekawa, Manfred B. Wischnowsky, Roberto Corti, Nils Kucher, Marco Roffi, Franz R. Eberli, Beatrice Amann-Vesti, Steffen Gay, Arnold von Eckardstein, Thomas F. Lüscher, and Willibald Maier. 2010. "Cellular Actors, Toll-like Receptors, and Local Cytokine Profile in Acute Coronary Syndromes." *European Heart Journal* 31(12):1457–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehq084.
- Xu, Q., R. Kleindienst, W. Waitz, H. Dietrich, and G. Wick. 1993. "Increased Expression of Heat Shock Protein 65 Coincides with a Population of Infiltrating T Lymphocytes in Atherosclerotic Lesions of Rabbits Specifically Responding to Heat Shock Protein 65." *The Journal of Clinical Investigation* 91(6):2693–2702. doi: 10.1172/JCI116508.
- Yamada, Kiyofumi, Masanori Kawasaki, Shinichi Yoshimura, Manabu Shirakawa, Kazutaka Uchida, Seigo Shindo, Shuji Nishida, Yasuhiro Iwamoto, Shigehiro Nakahara, and

- Yoshikazu Sato. 2016. "High-Intensity Signal in Carotid Plaque on Routine 3D-TOF-MRA Is a Risk Factor of Ischemic Stroke." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 41(1–2):13–18. doi: 10.1159/000441094.
- Yang, Sae Jeong, Sungeun Kim, Hae Yoon Choi, Tae Nyun Kim, Hye Jin Yoo, Ji A. Seo, Sin Gon Kim, Nan Hee Kim, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi, and Kyung Mook Choi. 2013. "High-Sensitivity C-Reactive Protein in the Low- and Intermediate-Framingham Risk Score Groups: Analysis with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography." *International Journal of Cardiology* 163(3):277–81. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.054.
- Yarasheski, Kevin E., Erin Laciny, E. Turner Overton, Dominic N. Reeds, Michael Harrod, Steven Baldwin, and Victor G. Dávila-Román. 2012. "18FDG PET-CT Imaging Detects Arterial Inflammation and Early Atherosclerosis in HIV-Infected Adults with Cardiovascular Disease Risk Factors." *Journal of Inflammation (London, England)* 9(1):26. doi: 10.1186/1476-9255-9-26.
- Yoneyama, Taku, Jie Sun, Daniel S. Hippe, Niranjana Balu, Dongxiang Xu, William S. Kerwin, Thomas S. Hatsukami, and Chun Yuan. 2016. "In Vivo Semi-Automatic Segmentation of Multicontrast Cardiovascular Magnetic Resonance for Prospective Cohort Studies on Plaque Tissue Composition: Initial Experience." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 32(1):73–81. doi: 10.1007/s10554-015-0704-0.
- Yoo, Hye Jin, Sungeun Kim, Man Sik Park, Hae Yoon Choi, Sae Jeong Yang, Ji A. Seo, Sin Gon Kim, Nan Hee Kim, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi, and Kyung Mook Choi. 2011. "Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Is Associated Independently with Vascular Inflammation: Analysis with (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96(3):E488-492. doi: 10.1210/jc.2010-1473.
- Yoo, Hye Jin, Hwan Seok Yong, Soon Young Hwang, Jae Seon Eo, Ho Cheol Hong, Ji A. Seo, Sin Gon Kim, Nan Hee Kim, Dong Seop Choi, Sei Hyun Baik, and Kyung Mook Choi. 2016. "Association of Pooled Cohort Risk Scores with Vascular Inflammation and Coronary Artery Calcification in Korean Adults." *Metabolism: Clinical and Experimental* 65(3):1–7. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.016.
- Yuan, Jianmin, Gregory Makris, Andrew Patterson, Ammara Usman, Tilak Das, Andrew Priest, Zhongzhao Teng, Sarah Hilborne, Dario Prudencio, Jonathan Gillard, and Martin Graves. 2018a. "Relationship between Carotid Plaque Surface Morphology and Perfusion: A 3D DCE-MRI Study." *Magma (New York, N.Y.)* 31(1):191–99. doi: 10.1007/s10334-017-0621-4.
- Yuan, Jianmin, Gregory Makris, Andrew Patterson, Ammara Usman, Tilak Das, Andrew Priest, Zhongzhao Teng, Sarah Hilborne, Dario Prudencio, Jonathan Gillard, and Martin Graves. 2018b. "Relationship between Carotid Plaque Surface Morphology and Perfusion: A 3D DCE-MRI Study." *Magma (New York, N.Y.)* 31(1):191–99. doi: 10.1007/s10334-017-0621-4.
- Yun, M., D. Yeh, L. I. Araujo, S. Jang, A. Newberg, and A. Alavi. 2001. "F-18 FDG Uptake in the Large Arteries: A New Observation." *Clinical Nuclear Medicine* 26(4):314–19. doi: 10.1097/00003072-200104000-00007.
- Zampeli, Evangelia, Ioannis Raftakis, Archontoula Michelongona, Chara Nikolaou, Antonia Elezoglou, Konstantinos Toutouzas, Elias Siores, and Petros P. Sfikakis. 2013.

“Detection of Subclinical Synovial Inflammation by Microwave Radiometry.” *PLoS One* 8(5):e64606. doi: 10.1371/journal.pone.0064606.

Zarins, C. K., D. P. Giddens, B. K. Bharadvaj, V. S. Sottiurai, R. F. Mabon, and S. Glagov. 1983. “Carotid Bifurcation Atherosclerosis. Quantitative Correlation of Plaque Localization with Flow Velocity Profiles and Wall Shear Stress.” *Circulation Research* 53(4):502–14. doi: 10.1161/01.res.53.4.502.

Zhao, Quan-ming, Ting-ting Feng, Xin Zhao, Zhan-min Xu, Yu Liu, De-peng Li, Li-qin Li, Gong Su, and Xiao-xia Zhang. 2011. “Imaging of Atherosclerotic Aorta of Rabbit Model by Detection of Plaque Inflammation with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography.” *Chinese Medical Journal* 124(6):911–17.

Zhuang, H. M., A. Cortés-Blanco, M. Pourdehnad, L. E. Adam, A. J. Yamamoto, R. Martínez-Lázaro, J. H. Lee, J. C. Loman, M. D. Rossman, and A. Alavi. 2001. “Do High Glucose Levels Have Differential Effect on FDG Uptake in Inflammatory and Malignant Disorders?” *Nuclear Medicine Communications* 22(10):1123–28. doi: 10.1097/00006231-200110000-00011.