

ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Π.Γ.Ν.Α. «ΕΕΣ»
ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής ΧΡΗΣΤΟΣ ΛΙΑΠΗΣ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ

**ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΔΙΧΑΣΜΟΥ
ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ Γ. ΚΩΤΣΙΚΟΡΗΣ
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΘΕΜΑ: ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΔΙΧΑΣΜΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Χ. ΛΙΑΠΗΣ (Καθηγητής)

Φ. ΜΑΔΙΑΝΟΣ (Καθηγητής)

Ι. ΚΑΚΙΣΗΣ (Αν. Καθηγητής)

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ:

Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής – Χρήστος Λιάπης.

Καθηγητής Περιοδοντολογίας – Φοίβος Μαδιανός

Αν. καθηγητής Αγγειοχειρουργικής – Ιωάννης Κακίσης

Καθηγήτρια Στοματολογίας – Σκλαβούνου Αλεξάνδρα.

Λέκτορας Αγγειοχειρουργικής – Ανδρέας Λάζαρης.

Επ. καθηγητής – Γεώργιος Τσιβγούλης

Λέκτορας Αγγειοχειρουργικής – Δαλαίνας Ηλίας

«Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων
του συγγραφέα»
(Νόμος 5543/ 1932, άρθρον 202, παράγραφος 2)

Στους γονείς μου
Γιώργο και Μαρία Κωτσικόρη

Κάποιες σκέψεις...

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής είναι αδιαφιλονίκητα ένα κομβικό σημείο για την ακαδημαϊκή καταξίωση κάθε νέου επιστήμονα. Απαιτεί τη συστράτευση τεράστιων ηθικών και επιστημονικών δυνάμεων για να επιτευχθεί ο προσδοκώμενος στόχος. Κατά μείζονα λόγο δε στο φάσμα της ιατρικής επιστήμης που η απόληξη κάθε επιστημονικού επιτεύγματος αναφέρετε ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ στον άνθρωπο, προστατεύοντας το πολυτιμότερο αγαθό για την ηθική του υπόσταση και αξιοπρέπεια την ΥΓΕΙΑ του. Πρώτιστο ηθικό μέλημα επομένως και στη παρούσα διατριβή μας είναι η αγάπη και η ηθική μας ευαισθησία για τον ΑΝΘΡΩΠΟ, φέρνοντας κατά νου τα λόγια του Μένανδρου:

«ΩΣ ΧΑΡΙΕΝ ΕΣΤ' Ο ΑΝΘΡΩΠΟΣ, ΟΤΑΝ ΑΝΘΡΩΠΟΣ Η»,

δηλαδή πόσο χάρη έχει ο άνθρωπος όταν είναι ΑΝΘΡΩΠΟΣ και με αυτή την έννοια μέσα από την επιστημονική και ηθική μας πρόοδο και πέρα και πάνω από περίσεπτους ακαδημαϊκούς τίτλους, κεντρικός στόχος πρέπει να είναι η προάσπιση της ηθικής υπόστασης του ανθρώπου.

Ευχαριστίες.

Αποπερατώνοντας την παρούσα διδακτορική μου διατριβή αισθάνομαι την ηθική ανάγκη να ευχαριστήσω εγκάρδια τον Καθηγητή κ. Χρήστο Λιάπη ο οποίος μου ανέθεσε το μελετώμενο θέμα. Με την επιστημονική του πολυμέρεια και την άρτια επιστημονική του γνώση με συνέδραμε πολυδύναμα ώστε να φέρω σε πέρας με επιτυχία την εκπόνηση της διατριβής μου. Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διευθυντή του Π.Γ.Ν.Α. ΕΡΥΘΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ κ. Ανδρικόπουλο Βασίλειο για την επιστημονική του αρωγή και την ηθική του στήριξη. Θερμές επίσης ευχαριστίες οφείλω να απευθύνω στους σεβαστούς και αγαπητούς μου Καθηγητές κ.κ. Μαδιανό Φοίβο και Κακκίση Ιωάννη, μέλη της τριμελούς επιστημονικής επιτροπής, οι οποίοι με το επιστημονικό τους κύρος και την εμπειρία τους με βοήθησαν να ερευνήσω διεξοδικά το θέμα μου και να ανταποκριθώ επιτυχώς στους στόχους του.

Εγκάρδιες ακόμη ευχαριστίες οφείλω να απευθύνω στους Επιμελητές Αγγειοχειρουργούς κ.κ. Παππά Θεοφάνη, Μάρα Δημήτριο, Παυλίδη Πολύβιο και τον Διευθυντή κ Μπέσια Νικόλαο καθώς και τον Διευθυντή του Κέντρου Υπερήχων κ. Λιάση Νικόλαο για την επιστημονική τους αρωγή και την ηθική τους στήριξη στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης. Συνάμα ευχαριστώ τον καλό μου φίλο Πάνο Ν. Αβραμόπουλο, για την επιμέλεια των δοκιμίων της διατριβής. Όμως θα αποτελούσε σοβαρότατη ηθική αμέλεια η μη απόδοση ευγνωμοσύνης στους αγαπημένους μου γονείς **κ.κ. Μαρία και Γιώργο Κωτσικόρη** αλλά και τα αγαπημένα μου αδέρφια Κωνσταντίνο και Βαρβάρα. Κάτω από αντίξοες συνθήκες αλλά με περίσσεια καρδιάς και ηθικής φροντίδας μου παρείχαν όλα τα υλικά και ηθικά εφόδια για να ακολουθήσω το χώρο της ιατρικής και εν συνεχεία να αποπερατώσω την διδακτορική μου διατριβή.

Τους ευχαριστώ με σεβασμό και άμετρη ευγνωμοσύνη.

Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω και όσους «αφανείς» συναδέλφους και φίλους που διακριτικά αλλά με πολύ αγάπη και φιλότιμα με βοήθησαν στον δύσκολο εγχείρημα της διδακτορικής μου διατριβής.

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Σελ.

Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Κεφάλαιο 1ο - Εισαγωγή.....	9
Κεφάλαιο 2ο - Ιστορική Ανάδρομη	11
Κεφάλαιο 3ο - Στοιχεία Ανατομίας-Ιστολογίας του Αρτηριακού Συστήματος.....	13
Κεφάλαιο 4ο - Αθηρωμάτωση	16
Κεφάλαιο 5ο - Καρωτιδική Νόσος – Καρωτιδική Πλάκα	25
Κεφάλαιο 6ο – Ο Ρόλος Της Ασταθής Πλάκας Και Δείκτες Αστάθειας	27
Κεφάλαιο 7ο - Περιοδοντίτιδα – Περιοδοντική Πλάκα	38

Ε Ι Δ Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Εισαγωγή	43
Σκοπός	44
Υλικό και μέθοδος	45
Αποτελέσματα	56
Συζήτηση	70
Συμπεράσματα	73
Περίληψη	74
Abstract	75
Βιβλιογραφία	76

Οι εργασίες που προέκυψαν από την μελέτη και ανακοινώθηκαν σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια είναι οι εξής:

1. Y. A. Bobetsis, **I. Kotsikoris**, Ch. Liapis, JD. Kakisis, V. Andrikopoulos, N. Bessias, I. Tzorbatzoglou, P.N Madianos. **Association of periodontal disease with the stability of carotid atherosclerotic plaques as indicated by ultrasound.** European congress of periodontal disease.
2. **Κωτσικόρης Ι¹**, Μπομπέτσας Γ², Μαδιανός Φ², Κακίσης Ι³, Λιάσης Ν¹, Τζορμπαιζόγλου Ι¹, Παπάς Θ¹, Μάρας Δ¹, Παυλίδης Π¹, Μπέσις Ν¹, Βρότσος Ρ, Λιάπης Χ³. **Συσχέτιση της περιοδοντικής με τη καρωτιδική νόσο.** 13 Πανελλήνιο συνέδριο αγγειακής και ενδαγγειακής χειρουργικής. 22/03/2012

Οι εργασίες που προέκυψαν από την μελέτη και δημοσιεύθηκαν σε ξενόγλωσσα επιστημονικά περιοδικά είναι:

1. I. Kotsikoris¹, P.N. Madianos², Y.A. Bobetsis², N. Liasis³, JD. Kakisis⁴, V. Andrikopoulos⁵, Ch. Liapis³. Association of periodontal disease with the instability carotid plaque. Hellenic journal of surgery.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), σύμφωνα με τα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.), αποτελούν τη τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες στο σύνολο του πληθυσμού, ακολουθώντας την στεφανιαία νόσο και τις κακοήθειες. Σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου και την πέμπτη σε άτομα ηλικίας 15-69 ετών. Το 2020 υπολογίζεται ότι θα είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου παγκοσμίως και μια από τις πέντε πρώτες αιτίες αναπηρίας. Ο κίνδυνος θανάτου εξαρτάται από τον τύπο του ΑΕΕ. Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ), που εκδηλώνονται με νευρολογική συμπτωματολογία που υποχωρεί πλήρως εντός 24 ωρών, έχουν την καλύτερη πρόγνωση, ακολουθούμενα από τα ΑΕΕ που προκαλούνται από στένωση στην έσω καρωτίδα αρτηρία. Ακόμα και σε χώρες που διαθέτουν υψηλή τεχνολογία και σύγχρονα μέσα αποκατάστασης, το 60% των ασθενών που υφίστανται ένα ΑΕΕ πεθαίνουν ή χάνουν την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης. (1-4)

Οι ασθενείς με ΑΕΕ αποτελούν όχι μόνο ένα μεγάλο υγειονομικό κοινωνικό πρόβλημα αλλά και ένα μεγάλο οικονομικό πρόβλημα. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι στο Ηνωμένο Βασίλειο το κόστος νοσηλείας τους ανήλθε στο 4% των εξόδων του Εθνικού Συστήματος Υγείας κατά το έτος 2000. Στην Ολλανδία το κόστος περίθαλψης ενός ασθενούς με ΑΕΕ για 6 μήνες μετά το επεισόδιο υπολογίσθηκε ότι είναι 16.000 Ευρώ για το έτος 2003. Η American Heart Association (AHA) ανέφερε ότι το συνολικό κόστος των ασθενών με Α.Ε.Ε. το 2004 ανήλθε σε 53.6 δισεκατομμύρια δολάρια, από τα οποία 33 δις ήταν το κόστος νοσηλείας και 20 δις η απώλεια από την παραγωγική διαδικασία. Η National Stroke Association (NSA) ανέφερε ότι το 2001 το μέσο κόστος για κάθε ασθενή ήταν 15.000 δολ για τις πρώτες 90 ημέρες από την εκδήλωση του επεισοδίου, ενώ σε 10% των περιπτώσεων ήταν μεγαλύτερο από 35.000 δολ. (5)

Με βάση τις μελέτες Framingham Heart Study, ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study και Kentucky Stroke Study τα εγκεφαλικά επεισόδια τα ΑΕΕ διακρίνονται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά. Τα ισχαιμικά Α.Ε.Ε. αντιπροσωπεύουν το 88% του συνόλου. Περίπου 80% των ισχαιμικών Α.Ε.Ε. εμφανίζονται στο τμήμα του εγκεφάλου που αιματώνεται από την έσω καρωτίδα αρτηρία. Από αυτά το 50%

οφείλεται σε εμβολικά επεισόδια από την έσω καρωτίδα αρτηρία, το 25% σε νόσο των μικρών αγγείων (*small vessel disease*), το 15% σε εμβολικά επεισόδια καρδιογενούς προέλευσης και τα υπόλοιπα σε αιματολογικές και άλλες αιτίες. Οι καρδιακές παθήσεις που οδηγούν σε ΑΕΕ είναι η κολπική μαρμαρυγή 80%, έμφραγμα μυοκαρδίου 10%, ενδοκαρδίτιδα, βαλβιδική νόσος, κολπικό μύζωμα και προσθετικές βαλβίδες. Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση ΑΕΕ συμπεριλαμβάνουν την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, την υπερλιπιδαιμία, τον σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία, το κληρονομικό ιστορικό και την ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα. Η αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα αποτελούν τους κυριότερους προδιαθεσικούς παράγοντες που μπορούν να ελεγχθούν και να οδηγήσουν σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ. Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου κατά 40%. Ο έλεγχος της παχυσαρκίας, του σακχαρώδους διαβήτη και της υπερλιπιδαιμίας μπορεί να ελαττώσει περαιτέρω τον κίνδυνο ενός επεισοδίου. Το κάπνισμα συνδέεται σημαντικά με τα Α.Ε.Ε. κυρίως σε νεώτερους ασθενείς στους οποίους έχει υπολογισθεί ότι οφείλεται για το δύο πέμπτα των επεισοδίων. (6-8) Τα τελευταία χρόνια αντικείμενο μελέτης αποτελεί η σχέση της καρωτιδικής νόσου και με άλλες παθήσεις, μια εξ αυτών και η περιοδοντίτιδα. Η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με το είδος της καρωτιδικής πλάκας και συγκεκριμένα με την ασταθής καρωτιδική πλάκα κατά την γνώμη μας μπορεί να συμβάλει ως προς την κατεύθυνση αυτή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Στον Gowers αποδίδεται η πρώτη αναφορά, που συνδέει τα ΑΕΕ με την εξωκράνια αγγειακή νόσο, ο οποίος το 1875 περιέγραψε ένα ασθενή με δεξιά ημιπληγία και απώλεια όρασης από τον αριστερό οφθαλμό. Απέδωσε την συμπτωματολογία σε απόφραξη της αριστερής καρωτίδας αρτηρίας. Ανάλογες αναφορές ακολούθησαν από τους Chiari, Guthrie και Cadwalader. Το 1914 ο Hunt τόνισε ότι η εξωκράνιος αποφρακτική νόσος της καρωτίδας είναι πιθανή αιτία ΑΕΕ και πρότεινε να γίνεται η μελέτη των καρωτίδων αρτηριών κατά την διάρκεια των νεκροτομών. Παρά τις πρόδρομες αυτές ανακοινώσεις, η μελέτη σε αυτό τον τομέα παρέμεινε σχετικά αδρανής μέχρι που ο Moniz και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν, το 1937, ότι η αρτηριογραφία μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να διαγνώσει την απόφραξη της έσω καρωτίδας αρτηρίας. (9-14)

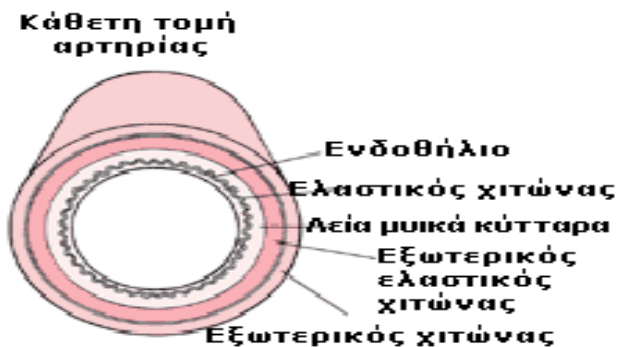
Οι Johnson και Walker, μελετώντας 101 περιπτώσεις ασθενών με απόφραξη της έσω καρωτίδας αρτηρίας που είχαν διαγνωσθεί με αρτηριογραφία, πρότειναν αρτηρεκτομή της καρωτίδας ή αυχενική συμπαθεκτομή για την αντιμετώπιση του αγγειόσπασμου, που εθεωρείτο ότι ήταν μια κύρια αιτία αναπηρίας μετά το αρχικό ΑΕΕ. Το 1953 έγινε η πρώτη απόπειρα ενδαρτηρεκτομής μίας πλήρως αποφραγμένης καρωτίδας αρτηρίας από τον Strully και ήταν ανεπιτυχής. Το 1954 από τον Eastcott έγινε η πρώτη αναφορά μιας επιτυχημένης χειρουργικής επέμβασης στην εξωκράνια μοίρα της καρωτίδας αρτηρίας, που περιέγραψε την αντιμετώπιση ενός ασθενούς με επεισόδια παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο ασθενής είχε μια αθηρωματική βλάβη στον καρωτιδικό διχασμό που αντιμετωπίστηκε με εξαίρεση και πρωτογενή αναστόμωση. Κάποιες ανακοινώσεις που έγιναν αργότερα από τον DeBakey και τον Carrea, αναφέρονται σε επεμβάσεις που έγιναν νωρίτερα, αλλά η αναφορά από τον Eastcott και τους συνεργάτες του είναι αυτή που καθοδήγησε την ιατρική σκέψη, στην δυνατότητα χειρουργικής αποκατάστασης της καρωτίδας αρτηρίας. Αυτή η δυνατότητα γρήγορα υιοθετήθηκε και η ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδας έγινε μια από τις πιο συχνά εφαρμοζόμενες και τις πιο επιτυχείς αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 έγιναν τυχαιοποιημένες μελέτες με ασθενείς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή ή υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδας,

κυριότερες από τις οποίες είναι οι μελέτες NASCET και ACAS. Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών ο αριθμός των ενδοαρτηρεκτομών αυξήθηκε σημαντικά. (15-18)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι αρτηρίες αποτελούν ελαστικούς και συσταλτικούς σωλήνες που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά προς την περιφέρεια. Ανάλογα με τη διάμετρό τους, διακρίνονται σε μεγάλες, μεσαίες, μικρές και σε αρτηρίδια, ενώ ανάλογα με την κατασκευή του τοιχώματός τους, διακρίνονται σε δύο τύπους, τον ελαστικό και τον μυϊκό, σύμφωνα δε και με την κατάταξη του Ranvier. Το τοίχωμα όλων των αρτηριών αποτελείται από τους τρεις ομόκεντρους χιτώνες, έσω, μέσο και έξω. (Εικόνα 3.1)



Εικόνα 3.1 Σχηματική απεικόνιση αρτηρίας μεσαίου μεγέθους (μυϊκού τύπου αρτηρία) που δείχνει τις στιβάδες της.

Ο **έσω χιτώνας (intima)** αποτελείται από ένα στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων τοποθετημένων κατά μήκος του επιμήκη άξονα της αρτηρίας. Εξωτερικά του ενδοθηλίου βρίσκεται μία λεπτή στιβάδα συνδετικού ιστού η οποία ονομάζεται υπενδοθηλιακή και έξω από αυτήν μεταξύ του ενδοθηλίου και του μέσου χιτώνα, βρίσκεται το έσω ελαστικό πέταλο. Αυτό αποτελείται από διασταυρούμενες ελαστικές ίνες, πάχους 1-2 μm . Με την πάροδο της ηλικίας η ποσότητα του συνδετικού ιστού αυξάνεται, κυρίως λόγω πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και σχηματισμό κολλαγόνου και λείων μυϊκών ινών. Με την περαιτέρω πρόοδο της ηλικίας παρατηρείται αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων. Ο έσω χιτώνας είναι η περιοχή του αγγειακού τοιχώματος όπου εμφανίζεται η αθηροσκλήρωση.

Ο **μέσος χιτώνας (media)** είναι ο παχύτερος χιτώνας του τοιχώματος και αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες που είναι τοποθετημένες κυκλωτερώς. Μεταξύ των μυϊκών ινών βρίσκονται ελαστικές και κολλαγόνοι ίνες. Ο ελαστικός ιστός διατάσσεται σε μεμβράνες συνήθως θυριδωτές, ώστε να επιτυγχάνεται η θρέψη των βαθύτερων στρωμάτων. Τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα αποτελούν τις κύριες θέσεις της μεταβολικής δραστηριότητας των αγγείων. Η ελασίνη προσδίδει ελαστικότητα στα αγγεία ενώ το κολλαγόνο ρυθμίζει τη δυνατότητα διάτασης αυτού.

Ο **έξω χιτώνας (adventitia)** που ονομάζεται και πρόσθετος χιτώνας, αποτελείται από συνδετικές και ελαστικές ίνες που είναι ανάμικτες με λίγες λείες μυϊκές ίνες. Οι ίνες αυτές είναι τοποθετημένες κατά μήκος του επιμήκη άξονα του αγγείου. Ο έξω χιτώνας χωρίζεται από το μέσο χιτώνα με μία λεπτή σιβάδα ελαστικού ιστού που ονομάζεται έξω ελαστικός υμένας. Ο έξω χιτώνας αποτελεί σημαντικό υποστηρικτικό στοιχείο του αγγειακού τοιχώματος, ιδιαίτερα στις μυϊκού τύπου αρτηρίες και έχει μεγάλη σημασία να διατηρείται στις περιπτώσεις ενδαρτηρεκτομής των αγγείων αυτών.

Οι αρτηρίες μεγάλου μεγέθους βρίσκονται κοντά στην καρδιά και είναι αρτηρίες ελαστικού τύπου (αορτή, πνευμονική, ανώνυμος, υποκλείδια, κοινή καρωτίδα, αρχή της έσω καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας). Το τοίχωμά τους αποτελείται από τους τρεις τυπικούς χιτώνες με το έσω ελαστικό πέταλο πολύ εμφανές και τον έσω χιτώνα αρκετά παχύ (127 μ. στον ενήλικα), αποτελείται δε από ένα σείο πολυγώνων ενδοθηλιακών κυττάρων. Στον μέσο χιτώνα βρίσκονται επίσης άφθονα ελαστικά στοιχεία. Οι ελαστικές αυτές ίνες διασταυρώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας θυριδωτούς υμένες, μεταξύ των οποίων βρίσκονται οι λείες μυϊκές ίνες. Με τον τρόπο αυτό, οι λείες μυϊκές ίνες του μέσου χιτώνα συνδέονται με τις ελαστικές ίνες σχηματίζοντας ένα μυοελαστικό σύστημα. Τα μυϊκά κύτταρα, με την επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μπορούν να επηρεάσουν με την σύσπασή τους, την τάση των ελαστικών ινών. Ο έξω χιτώνας των μεγάλων αρτηριών είναι σχετικά λεπτός (40-90μ.) και αποτελείται κυρίως από συνδετικές και ελαστικές ίνες. Οι αρτηρίες μέσου μεγέθους που είναι περισσότερο απομακρυσμένες από την καρδιά είναι αρτηρίες μυϊκού τύπου. Όσο περισσότερο απομακρύνονται οι αρτηρίες από την καρδιά τόσο ελαττώνονται τα ελαστικά στοιχεία μέσα στον μέσο χιτώνα, ενώ αυξάνονται αντίθετα τα μυϊκά στοιχεία. Στην ομάδα αυτή των αρτηριών υπάγονται η βραχιόνιος, η μηριαία, η κερκιδική και άλλες αρτηρίες, οι οποίες φαίνονται με γυμνό

οφθαλμό. Στις αρτηρίες μέσου μεγέθους το τοίχωμα αποτελείται επίσης από τους τρεις τυπικούς χιτώνες, στο μέσο όμως χιτώνα (πάχους 110-270 μ.) κυριαρχούν τα μυϊκά στοιχεία. Οι αρτηρίες μέσου μεγέθους εμφανίζουν καλά αναπτυγμένο έσω ελαστικό πέταλο, όπως και πολύ αναπτυγμένο έξω χιτώνα. Ο έξω χιτώνας πολλές φορές παχύτερος του πρωτογενούς (110-350 μ.) αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό του οποίου οι κολλαγόνες και ελαστικές ίνες φέρονται ως επί το πλείστον επιμήκως σε μερικές αρτηρίες, δε ο χιτώνας αυτός φέρει και λίγες μυϊκές ίνες. Οι αρτηρίες μικρού μεγέθους ή αρτηρίδια (διαμέτρου 3mm το λιγότερο) που αποτελούνται μόνο από ενδοθήλιο, πολύ λεπτό έσω ελαστικό πέταλο και μέσο χιτώνα που αποτελείται από λίγες κυκλοτερείς λείες μυϊκές ίνες μήκους 15-20 μ. Εξωτερικά του μέσου χιτώνα, ο πρόσθετος χιτώνας είναι πολύ λεπτός και αποτελείται από επιμήκως φερόμενες κολλαγόνους, ελαστικές και δικτυωτές ίνες. Οι αρτηρίες μυϊκού τύπου και τα αρτηρίδια, λόγω της υπέρξεως άφθονων μυϊκών στοιχείων στα τοιχώματά τους, μπορούν να επηρεάσουν τη ροή του αίματος και την περιφερική αρτηριακή πίεση με τη μεταβολή της διαμέτρου τους, λόγω της συσπάσεως ή της χαλαρώσεως των μυϊκών στοιχείων. Οι μεγάλες αρτηρίες διατεινόμενες χάρις στο ελαστικό τοίχωμά τους υποδέχονται το αίμα το οποίο αποστέλλεται από την καρδιά κατά τη συστολή των κοιλιών. Κατά τη διαστολική φάση της καρδιακής λειτουργίας το τοίχωμα των εν λόγω αρτηριών που έχει διαταθεί περιστέλλεται λόγω της ελαστικότητάς του, πιέζει το αίμα και το εξωθεί στις περιφερικότερες αρτηρίες. Έτσι αφενός μεν η κίνηση τού αίματος βαίνει συνεχής κατά την διάρκεια της διαστολής των κοιλιών, αφετέρου υποβοηθείται και μειδιάζεται η μηχανική διεργασία της καρδιάς (19-21).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Το 1755, ο von Haller για πρώτη φορά εισάγει τον όρο αθηρώμα ενώ το 1904 ο Marchand εισήγαγε τον όρο της αθηροσκλήρωσης. Η Framingham Heart Study όρισε ως βασικό παράγοντα για αθηροσκλήρωση τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ιδίως της LDL-χοληστερόλης. Οι παράγοντες κινδύνου όπως περιγράφονται στην έβδομη έκδοση της αγγειοχειρουργικής του Rutherford, τρίτο κεφάλαιο μπορούν να καταταγούν:

Α. Κλασικοί παράγοντες 1) κάπνισμα, 2) ΣΔ, 3) υπερλιπιδαιμία και 4) υπέρταση.

Β. Προδιαθεσικοί παράγοντες 1) προχωρημένη ηλικία, 2) παχυσαρκία, 3) έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, 4) φύλο (άνδρες, οι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση), 5) αντίσταση στην ινσουλίνη, 6) οικογενειακό ιστορικό / γενετική, 7) κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες – φυλή.

Γ. Υπό όρους (conditional) 1) υπερομοκυστειναιμία, 2) CRP, 3) λιποπρωτεΐνη (α), 4) υπερτριγλυκεριδαμία.

Δ. Emerging (Novel) 1) δείκτες φλεγμονής: serum amyloid A (SAA), white blood cell count (WBC), Cytokines (interleukin-1β [IL-1β], IL-6, IL-10, IL-18, monocyte chemotactic protein-1 [MCP-1], etc.), cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, etc.), soluble CD40 ligand (sCD40L), protease-activated receptors (PARs), erythrocyte sedimentation rate (ESR), lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2), 2) Παράγοντες λοίμωξης: Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV) 1 and 2, Helicobacter pylori, Hepatitis A virus. 3) Δείκτες αγγειακής αποτιτανώσης: οστεοποντίνη (OPN), οστεοπροτεγερίνη (OPG), Setuin 4) Αιμοστατική παράγοντες και καταστάσεις υπερπηκτικότητας: αντιπηκτικό λύκου, D-διμερή, δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστού (tPA), ενεργοποιητή του πλασμινογόνου αναστολέα-1 (PAI-1), προθρομβίνης 1 και 2, πρωτεΐνη Z. 5) Matrix μεταλλοπρωτεϊνάσες, 6) αδιποκίνες (adipokines): λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη 7) ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα, 8) κρεατινίνη, 9) ουρικού οξύ, 10) μικρολευκωματινουρία, 11) το οξειδωτικό στρες, 12) άλλα – αλκοόλ, εγκυμοσύνη σχετίζεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος-A (PAPP-A), ασύμμετρη dimethylarginine (ADMA) (22-26).

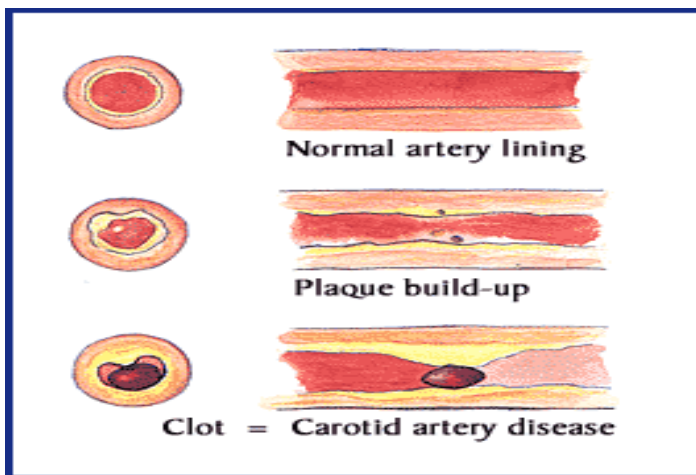
Η έρευνα της παθογένειας της αθηροσκλήρωσεως διήλθε διάφορα στάδια και ποικίλες απόψεις διατυπώθηκαν για τους μηχανισμούς της. Τρεις είναι οι κύριες θεωρίες που διαμορφώθηκαν: α) η διηθητική των λιποπρωτεϊνών β) η θρομβωτική και γ) η φλεγμονογενής. Ήδη ο R.Virchow επεσήμανε το ρόλο που διαδραματίζουν τα λιποειδή στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσεως, οι δε Weitzel *et.al* το 1956 όρισαν ως αρτηριοσκλήρωση την παθολογική άθροιση λίπους στα αγγειακά τοιχώματα. Η θεωρία της διηθήσεως των λιποειδών δέχεται ότι το αρτηριακό ενδοθήλιο και όλο το τοίχωμα είναι διαπερατά από μακρομόρια. Την σημασία της διηθήσεως με χοληστερόλη υπέδειξαν στις αρχές του 20ου αιώνα οι Saltykow και Chalaton ενώ η απόδειξη αυτού έγινε με τη χρήση σεσημασμένων λιποπρωτεϊνών και πρωτεϊνών το 1962 από τους Christensen, Duncan και Buck. Με τις μελέτες αυτές αποδείχθηκε η φθίνουσα βαθμίδωση στην συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών από τις εσωτερικές στις εξωτερικές στιβάδες των αρτηριακών τοιχωμάτων και διαφορική κατακράτηση επιμέρους συστατικών. Ο ρόλος των λιποπρωτεϊνών LDL ως και εξοχήν αθηρογόνου υλικού είναι πλέον αδιαμφισβήτητος. Ο Von Rockitansky το 1844 θεώρησε την τοιχωματική θρόμβωση ως παθογενετικό παράγοντα της αρτηριοσκλήρωσεως. Ενώ ο Duguid το 1948 επεξεργάστηκε και διατύπωσε την θρομβογενετική θεωρία της αθηρωματώσεως διαστέλλοντας την τελευταία από άλλες μορφές αρτηριοσκλήρωσεως και την κατέστησε ευρέως αποδεκτή. Κατά την θεωρία αυτή διαδοχικοί (στιβαδωτοί) τοιχωματικοί θρόμβοι οργανώνονται και ενσωματώνονται στην αθηρωματική πλάκα. Με την εξέλιξη των γνώσεων, η φλεγμονή από συνοδός διεργασία που αποσκοπούσε στην αποικοδόμηση των βλαπτόμενων και νεκρωμένων ιστών, αναδεικνύεται σε ισότιμο παθογενετικό μηχανισμό προς τους άλλους δύο, συναπαρτίζοντας μαζί τους μια αδιαίρετη τριλογία. Η θεωρία της φλεγμονογούς αθηροσκλήρωσεως διατυπώθηκε από τον Virchow¹ που την θεώρησε ως αποτέλεσμα κατόπιν φλεγμονής του έσω χιτώνος. Ο Riblert το 1904 την υποστήριξε με μορφολογικές παρατηρήσεις. Η θεωρία της ορώδους φλεγμονής προτάθηκε από τον Rossle την δεκαετία του 1930. Από το 1941 ο Leary είχε ήδη αποδείξει ότι κυκλοφορούντα μακροφάγα μπορούν να καταστούν συστατικά του αθηρώματος. (27-44)

Η θεωρία της φλεγμονογούς προέλευσης της αθηροσκλήρωσης κερδίζει αλματωδώς έδαφος την τελευταία δεκαετία. Σήμερα οι τρεις θεωρίες θεωρούνται ισότιμες και οι μηχανισμοί που υποδεικνύουν φαίνεται ότι δρουν συνεργικά. Η

φλεγμονή υπό διάφορες μορφές υπάρχει ως συνοδός ή ως κυριαρχούσα διαδικασία σε διάφορες καρδιαγγειακές νόσους. Ο έλεγχος της φλεγμονής είναι αυτονόητο ότι επηρεάζει την εξέλιξη και έκβαση αυτών των νοσημάτων. Έτσι προκύπτει το ενδιαφέρον για την ευδελεχή μελέτη σε μοριακό επίπεδο των διεργασιών της φλεγμονής και την έρευνα των παραγόντων που τροποποιούν και ελέγχουν αυτές. Κατά την αθηρογένεση, η μετανάστευση μονοπύρηνων λευκοκυττάρων από το αίμα στον έσω αρτηριακό χιτώνα, αποτελεί μια διαδικασία κλειδί για την έναρξη και πορεία της. Η επιστράτευση των λευκοκυττάρων διαμεσολαβείται από φλεγμονώδεις και ανοσοβιολογικές διαδικασίες. Τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο σε θέσεις που είναι επιρρεπείς για την μελλοντική ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών και έχουν ήδη διηθηθεί από LDL κατόπιν επαγωγής συνθέσεως μορίων προσκολλησέως στο αρτηριακό ενδοθήλιο, υπό των βλαπτικών παραγόντων. Τα μονοκύτταρα διηθούν τον υπενδοθηλιακό χώρο, ενεργοποιούνται από συνδιηθούμενους χυμικούς παράγοντες (όπως οι LDL), εκκρίνουν διάφορους παράγοντες που επιτείνουν τις διαδικασίες και πολλαπλασιάζονται. Θα αναμενόταν αφού προσλάβουν επαρκή ποσότητα LDL να διαφεύγουν εκ νέου, συμβάλλοντας έτσι στην κάθαρση του υπενδοθηλιακού χώρου και στην προστασία του ιστού από τις συνέπειες της αντιδράσεως με εξαλλοιωμένες λιποπρωτείνες. Όταν όμως ο ρυθμός προσαγωγής LDL είναι υψηλός και οι άλλοι τοπικοί βλαπτικοί παράγοντες έντονοι, η διαφυγή των μονοκυττάρων αναστέλλεται και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Ταυτόχρονα, με την έκκριση κυτταροκινών, προσελκύουν λεία μυϊκά κύτταρα εκ των έσω σιβάδων του έσω χιτώνα, τα οποία αποδιαφοροποιούνται, και μετά την μετανάστευση, στον έσω χιτώνα, αποκτούν ιδιότητες μακροφάγων μετατρεπόμενα επίσης σε αφρώδη κύτταρα. Η νέκρωση των αφρώδων κυττάρων δημιουργεί τον νεκρωτικό πυρήνα της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ο σχηματισμός υπενδοθηλιακής ινώδους κάψας εμποδίζει περαιτέρω την διαφυγή των μακροφάγων. Κυτταροκίνες εκκρινόμενες από τα μακροφάγα τροποποιούν επί το δυσμενέστερο την λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και προσελκύουν περισσότερα μακροφάγα. Μεταξύ άλλων λειτουργιών στις οποίες συμμετέχουν τα μακροφάγα, χρησιμεύουν και σαν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά κύτταρα) στα ώριμα T-λεμφοκύτταρα, παρουσιάζοντας στα τελευταία αντιγόνα εξαλλοιωμένων LDL. Στο καθεστώς της κυριαρχίας διαφόρων φλεγμονωδών κυτταροκινών, η παρουσίαση των αντιγόνων κινητοποιεί μηχανισμούς αυτοανοσίας και προάγει την προσθήκη ανοσολογικών

μηχανισμών στην αθηρογένεση. Αντίθετα επί ελλείψεως κυτταροκινών φλεγμονής, η παρουσίαση του αντιγόνου δεν συνοδεύεται από συμπαρουσίαση ορισμένων απαραίτητων οδωτικών παραγόντων και δημιουργείται ανοχή λόγω διαφορετικής αντίληψης από το T-Λεμφοκύτταρο. Με τον τρόπο αυτό φαίνεται ότι συνδέονται οι φλεγμονώδεις με τους ανοσοβιολογικούς μηχανισμούς στην παθογένεια της αθηροσκληρώσεως. Σε ώριμες αθηροσκληρωτικές πλάκες αναπτύσσεται περιαρτηριακή ανοσολογική φλεγμονή εναντίον των διηθούμενων αλλοιωμένων LDL. Στην περίμετρο των αθηροσκληρωτικών πλακών όπου το πάχος της ινώδους κάψας είναι ελάχιστο όταν οι πλάκες περιέχουν ευμεγέθη ημίρρευστο νεκρωτικό πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα, είναι δυνατόν να συμβεί ρήξη της κάψας υπό την επίδραση έντονων μηχανικών παραγόντων όπως η αιφνίδια αύξηση του εύρους σφυγμού υπό την επίδραση εξάρσεως του τόνου του συμπαθητικού. Ιδιαίτερα ευχερής είναι η ρήξη αν τα αφθονούνται στην περιοχή μακροφάγα υπό την επίδραση των βλαπτικών χυμικών παραγόντων του περιβάλλοντος προβούν σε έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων (μεταλλοπρωτεϊνάσες) που διαβρώνουν τον καλύπτοντα συνδετικό ιστό. Επί της αποκαλυπτόμενης ελκωτικής περιοχής σχηματίζεται θρόμβος από την συσσώρευση αιμοπεταλίων και κινητοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Το μέγεθος του θρόμβου και το ενδεχόμενο πλήρους απόφραξης της αρτηρίας θα κριθούν από τη διαδικασία της ινωδολύσεως. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούμενα από μηχανικούς και χυμικούς (αθηρογόνους, φλεγμονώδεις και ορμονικούς) παράγοντες έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται και επί ακεραίων αλλά δυσλειτουργικών ενδοθηλιακών κυττάρων, με την έκκριση δε πλειάδας παραγόντων να συμπεριφέρονται ως φλεγμονογόνα κύτταρα. Υπό την επίδραση αθηρογόνων παραγόντων η προενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι έντονη, ενώ η παράλληλη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επάγει θρομβωτικούς μηχανισμούς και εξασθενεί σε ποικίλο βαθμό την αντ αιμοπεταλιακή και ινωδολυτική ικανότητα. Μετά την προσπάθεια επεμβατικής ανάπλασης του αυλού της στενωμένης αρτηρίας, ακολουθεί άλλοτε άλλου βαθμού επαναστένωση του αγγείου που οφείλεται σε υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών. Η τάση για υπερπλασία είναι ιδιαίτέρως έντονη στις λείες μυϊκές ίνες που υπέστησαν μηχανική πρόκληση, διαβίωσαν υπό την επίδραση χυμικών παραγόντων που κυριαρχούσαν στην αθηρωματική πλάκα και δέχτηκαν τις επιδράσεις φλεγμονωδών παραγόντων. Η επίδραση των αιμοπεταλιακών παραγόντων, εκτός της περίπτωσης οξείας θρόμβωσης, δεν είναι

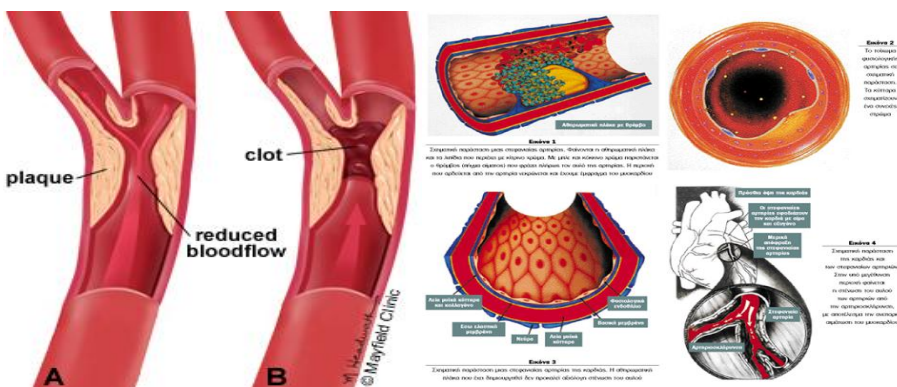
κυριαρχική κατά την έναρξη της διαδικασίας επαναστένωσης, αφού η διαδικασία επιτελείται και σε θρομβοκυττοπενικά πεφραματόζωα, καθίσταται όμως αποφασιστική σε μεταγενέστερο στάδιο. Τέλος μετά την επανενδοθηλίωση είναι δυνατή η νέα έξαρση στενωτικής διεργασίας που φαίνεται να αντιστοιχεί σε τυπική αθηροσκληρωτική διεργασία. Η ανεύρεση στο αίμα δεικτών φλεγμονής αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη για ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και εμφάνισης οξέων αγγειακών επεισοδίων, αφού δείχνει την κυκλοφορία παραγόντων ή προϊόντων φλεγμονής των οποίων παραμένει άγνωστη η προέλευση (ένα από αυτά είναι και ο άφθονος κορμοκοιλιακός λιπώδης ιστός) η σημασία όμως συνίσταται στην ικανότητα να ενεργοποιούν και να συντηρούν υποκλινικές φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως αυτές οι οποίες ευθύνονται για την αθηροσκλήρωση και τις επιπλοκές της. (45-59)



Εικόνα 4.1.

Η αθηρωματική πλάκα δημιουργείται από την εναπόθεση λιπιδίων, κυρίως χοληστερόλης, στον έσω χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου και πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης που συνοδεύεται από ανάπτυξη ινοβλαστών. Επιπλέον γίνεται εναπόθεση αλάτων ασβεστίου που προκαλούν διαφόρου βαθμού επασβεότωση της πλάκας. Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να γίνει με διαφορετικούς τρόπους. Άλλες φορές οι πλάκες μεγαλώνουν σιγά-σιγά με αποτέλεσμα να περιορίζουν όλο και περισσότερο την προσαγωγή αίματος προς τον

εγκέφαλο. Πολλές φορές όμως οι πλάκες αιμορραγούν στο εσωτερικό τους ή αναπτύσσεται θρόμβος (πήγμα αίματος) στην επιφάνειά τους. Η αύξηση του μεγέθους της βλάβης μπορεί να είναι συνεχής, ως αποτέλεσμα της προόδου της αθηροσκλήρυνσης, ή να μεταβληθεί από την πρόκληση ενδοπλακικής αιμορραγίας που μπορεί να οδηγήσει στην απότομη αύξηση του μεγέθους και ακόμη και στην απόφραξη του αγγείου. Σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μπορεί να συμβεί ρήξη του έσω χιτώνα με απελευθέρωση αθηρωματικού υλικού στον αυλό του αγγείου. Ακολούθως μια ανοικτή κοιλότητα παραμένει στο κεντρικό τμήμα της αθηρωματικής πλάκας, που ονομάζεται έλκος. Το έλκος μπορεί να προκαλέσει την συσσώρευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με δημιουργία θρόμβου, ή να προκαλέσει τη δημιουργία δευτερογενούς αθηρωματικής πλάκας. Τμήματα θρόμβου μπορεί να αποσπαστούν και να απελευθερωθούν στην κυκλοφορία προκαλώντας αρτηριακή εμβολή. Οι αθηρωματικές βλάβες εμφανίζονται χαρακτηριστικά σε σημεία έκφυσης κλάδων ή σε διχασμού. Τα πιο συχνά σημεία εντόπισης είναι: καρωτιδικός διχασμός 38%, καρωτιδικό σιφώνιο, αρχή μέσης η πρόσθιας εγκεφαλικής 33%, ostium σπονδυλικών 20%, προσβολή κλάδων αορτικού τόξου 9%. Η πολύ συχνή εντόπιση αθηρωματικών πλακών στον καρωτιδικό διχασμό έχει μελετηθεί εκτενώς και φαίνεται να οφείλεται στη γεωμετρία του αγγείου, στην ταχύτητα ροής του αίματος και στη δύναμη που ασκείται στο αρτηριακό τοίχωμα. (60-68)(Εικόνα 4.1, 4.2)

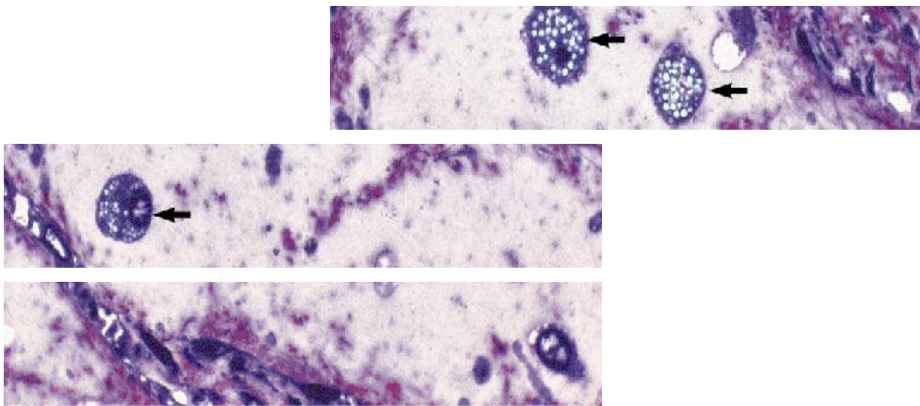


Εικόνα 4.2.

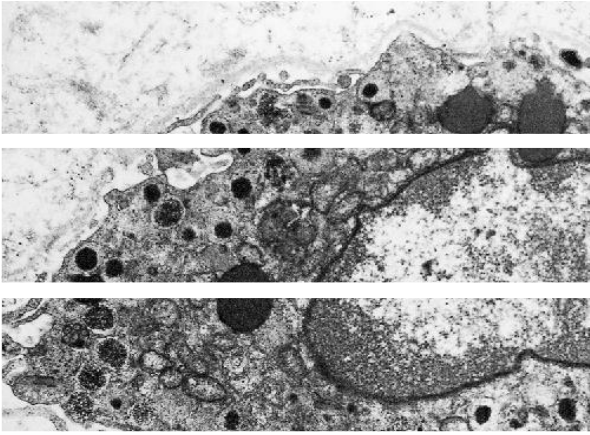
Στάδια αθηρωματικών μεταβολών.

Οι τύπου I βλάβες (Εικόνα 4.3) χαρακτηρίζονται από αρχικά ανιχνεύσιμη συσσώρευση λιπιδίων και κυτταρικών αντιδράσεων στον έσω χιτώνα. Οι ιστολογικές

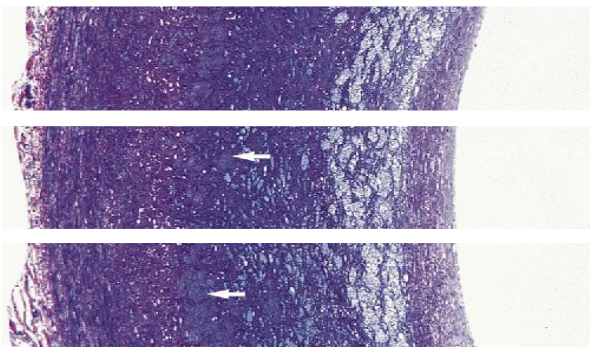
αλλαγές είναι μικρές και αποτελούνται από μικρές ομάδες μακροφάγων όπως και αφρώδων κυττάρων. Οι τύπου II βλάβες (Εικόνα 4.4) χαρακτηρίζονται από εναπόθεση αφρώδων κυττάρων σε στοιβάδες που σχηματίζουν τις λιπώδης γραμμώσεις. Οι τύπου III βλάβες (Εικόνα 4.5) τα λιπίδια αθροίζονται σε μικρές δεξαμενές μεταξύ των λείων μυϊκών κυττάρων του έσω χιτώνα. Οι τύποι IV, V, VI, VII, VIII αποτελούν τα επόμενα ιστολογικά στάδια και χαρακτηρίζονται με την παρουσία μεγάλου κεντρικού πυρήνα. Σύμφωνα με την *American Heart Association Committee on Vascular Lesions* οι πλάκες τύπου IV, Va και η πιο επιπλεγμένος τύπος VI είναι οι πιο επιρρεπείς στην διάβρωση και ρήξη. Οι τύπου IV βλάβες (Εικόνα 4.6) χαρακτηρίζονται από παρουσία μεγάλου κεντρικού λιπώδη πυρήνα ο οποίος περιλαμβάνει κρυστάλλους χοληστερόλης σε ποσοστό λιγότερο από 10%. Οι τύπου V βλάβες (Εικόνα 4.7) χαρακτηρίζονται από ινώδη συνδετικό ιστό και καλούνται ινωδοαθηρώματα. Οι τύπου VI βλάβες αποτελούν συνδυασμό βλαβών τύπου IV και V οι οποίες έχουν επιπλακεί με ρήξη, αιμάτωμα ή θρόμβο. Οι τύπου VII χαρακτηρίζονται με ποσοστό αοβεστίου άνω των 50%. Οι τύπου VIII είναι οι βλάβες οι οποίες δεν περιέχουν λιπώδη πυρήνα. (Πίνακας 4.1)



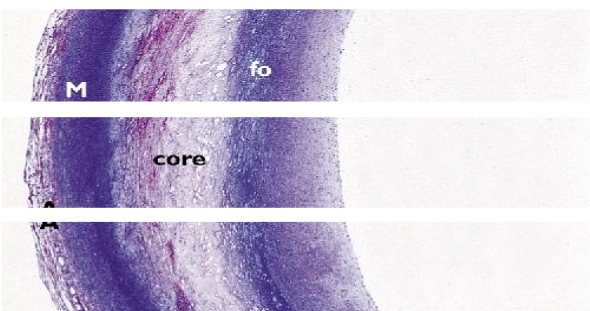
Εικόνα 4.3 – Τύπου I βλάβη όπου διακρίνονται 3 μακροφάγα - αφρώδη κύτταρα.



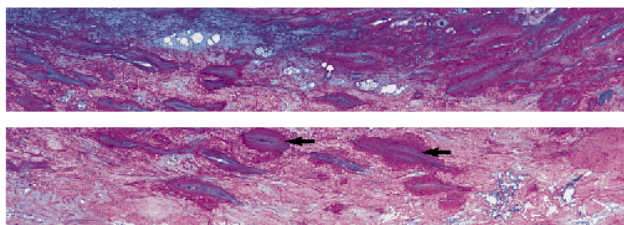
Εικόνα 4.4. – Τύπου II βλάβη όπου διακρίνονται μαστοκύτταρα.



Εικόνα 4.5. – Τύπου III βλάβη εξωκυτταρία σταγονίδια λίπους αρχίζουν να αθροίζονται.



Εικόνα 4.6. – Τύπου IV βλάβη μακροφάγα και λιπώδης πυρήνας.



Εικόνα 4.7 – Τύπου V βλάβη λεία μυϊκά κύτταρα, σταγονίδια λίπους, εστέρες χοληστερόλης και ινώδη συνδετικό ιστό.

Τύπος βλάβης	Χαρακτηριστικά βλαβών
Τύπος I	Μεμονωμένα μακροφάγα αφρώδη κύτταρα
Τύπος II	Στοιβάδες αφρώδων κυττάρων.
Τύπος III	Προαθήρωμα, ενδιάμεση βλάβη.
Τύπος IV	Αθήρωμα.
Τύπος V	Ινώδες αθήρωμα.
Τύπος VI	Ελκωτική, αιμορραγική θρομβωτική βλάβη.
Τύπος VII	Ασβεστομένη βλάβη.
Τύπος VIII	Ινώδης βλάβη.

Πίνακας 4.1 - Ταξινόμηση μορφολογίας αθηρωματικής πλάκας με βάση τα ιστολογικά ευρήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5°

ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Η κλινική εκδήλωση της καρωτιδικής νόσου μπορεί να είναι συμπτωματική και ασυμπτωματική. Η νευρολογική σημειολογία μπορεί να χαρακτηριστεί παροδική ή μόνιμη και μπορεί να είναι:

Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται η οξεία εστιακή απώλεια της εγκεφαλικής λειτουργίας με συμπτώματα που διαρκούν περισσότερο από 24 ώρες. Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο που έχει τον ίδιο ορισμό, αλλά η διάρκεια είναι από λίγα λεπτά έως μερικές ώρες, πάντοτε λιγότερες από 24, η οποία υποχωρεί πλήρως χωρίς να εγκαταλείψει υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία.

Αναστρέψιμη ισχαιμική νευρολογική βλάβη αντιπροσωπεύει παραινόμενο ΠΠΕ με πιο βαριά νευρολογική σημειολογία και διάρκεια μεγαλύτερη των 24 ωρών.

Παροδική αμαύρωση είναι παροδική απώλεια της όρασης του ενός οφθαλμού, που εμφανίζεται σε μερικά δευτερόλεπτα και υποχωρεί συνήθως σε λίγα λεπτά. Μια καρωτιδική στένωση χαρακτηρίζεται ως συμπτωματική, εφόσον σχετίζεται με τουλάχιστον ένα επεισόδιο εγκεφαλικής ισχαιμίας ή παροδικής αμαύρωσης κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.

Ασυμπτωματική καρωτιδική νόσος - ύπαρξη παθολογοανατομικής βλάβης χωρίς καμία συμπτωματολογία που συνήθως ανακαλύπτεται τυχαία(69-73)

Την αιτιολογία της καρωτιδικής νόσου κατά κύριο λόγο και σε ποσοστό περίπου 90% αποτελεί η αθηροσκλήρυνση. Το υπόλοιπο 10% οφείλεται σε ινομυική δυσπλασία, σε γωνίωση από επιμήκυνση του αγγείου, εξωτερική συμπίεση, τραυματική απόφραξη, μετακτινική στένωση, φλεγμονώδεις αρτηριοπάθειες, αγγείιδα Takayasu, γιγαντοκυτταρική αγγείιδα, νόσος Moya-moya, κοκκιωμάτωση Wegener. Όπως προαναφέρθηκε η αθηρωματική πλάκα δημιουργείται από την εναπόθεση λιπιδίων, κυρίως χοληστερόλης, στον έσω χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου και πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης που συνοδεύεται από ανάπτυξη ινοβλαστών. Επιπλέον γίνεται εναπόθεση αλάτων ασβεστίου που προκαλούν διαφόρου βαθμού επασβέστωση της πλάκας. Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να γίνει με διαφορετικούς τρόπους. Άλλες φορές οι πλάκες μεγαλώνουν σιγά-σιγά με αποτέλεσμα να περιορίζουν όλο και περισσότερο την παροχή αίματος προς τον εγκέφαλο. Πολλές φορές όμως οι πλάκες

αιμορραγούν στο εσωτερικό τους ή αναπτύσσεται θρόμβος (πήγμα αίματος) στην επιφάνειά τους. Η αύξηση του μεγέθους της βλάβης μπορεί να είναι συνεχής, ως αποτέλεσμα της προόδου της αθηροσκληρώσεως, ή να μεταβληθεί από την πρόκληση ενδοπλακικής αιμορραγίας, που μπορεί να οδηγήσει στην απότομη αύξηση του μεγέθους και ακόμη και στην απόφραξη του αγγείου. Σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μπορεί να συμβεί ρήξη του έσω χιτώνα με απελευθέρωση αθηρωματικού υλικού στον αυλό του αγγείου. Ακολουθώντας μια ανοικτή κοιλότητα παραμένει στο κεντρικό τμήμα της αθηρωματικής πλάκας, που ονομάζεται έλκος. Το έλκος μπορεί να προκαλέσει την συσσώρευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με δημιουργία θρόμβου, ή να προκαλέσει τη δημιουργία δευτερογενούς αθηρωματικής πλάκας. Τμήματα θρόμβου μπορεί να αποσπαστούν και να απελευθερωθούν στην κυκλοφορία προκαλώντας αρτηριακή εμβολή. Οι αθηρωματικές βλάβες εμφανίζονται χαρακτηριστικά σε σημεία έκφυσης κλάδων ή σε αρτηριακούς διχασμούς. Τα πιο συχνά σημεία εντόπισης είναι: Καρωτιδικός διχασμός 38%, Καρωτιδικό σιφώνιο, αρχή μέσης η πρόσθιας εγκεφαλικής 33%, Ostium σπονδυλικών 20%, Προσβολή κλάδων αορτικού τόξου 9%. (74-76)

Καρωτιδική πλάκα - Η σύσταση της αθηρωματικής πλάκας παίζει σημαντικό ρολό στην εξέλιξη της. Ορισμένες πλάκες είναι ασταθείς και ευάλωτες στη ρήξη. Πρόκειται για πλάκες συνήθως δυσκοειδούς μορφολογίας κλάση V ή IV κατά Stary με ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα που καταλαμβάνει περισσότερο από 40 % του συνολικού όγκου της πλάκας, και βρίσκεται σε ημίρρευστη κατάσταση καλυπτόμενη από λεπτή ινώδη καλύπτρα, η οποία περιέχει κυρίως χοληστερινικού τύπου εστέρες, παρά ελεύθερη χοληστερόλη και είναι πλούσιες σε φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως μικροφάγα και σε μικρότερο βαθμό σε λεμφοκύτταρα. Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση της περιοχής της αθηρωματώδους πλάκας είναι ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες που οδηγούν στη ρήξη της. Τα μακροφάγα που προσελκύονται εκκρίνουν διάφορα ένζυμα κυρίως μεταλοπρωτεϊνολυσικά (ζελατινάση, κολλαγενάση) οι οποίες συμβάλλουν σημαντικά στην εξασθένηση της ινώδους κάψας και οδηγούν με ενεργό τρόπο στη ρήξη της. Τα ένζυμα αυτά παράγονται κυρίως στα όρια της αθηρωματικής εξεργασίας και του φυσιολογικού αγγείου και πρόκειται για το σημείο στο οποίο προκαλείται συχνότερα σημείο ρήξης. (77-80)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6°

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΣΤΑΘΕΙΑΣ.

Όπως προαναφέρθηκε, η αθηροσκλήρωση είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας στον δυτικό κόσμο. Παρά τις προόδους στη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου, κάθε χρόνο περίπου 12 εκατομμύρια ασθενείς πεθαίνουν ανά τον κόσμο και αυτό οφείλεται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Άρα είναι αυτονόητο, πως ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου και των βιολογικών δεικτών με ισχυρή προγνωστική και διαγνωστική αξία για την πρόληψη των κλινικών εκδηλώσεων της αθηροσκλήρωσης, αποτελεί ζήτημα ζωτικής σημασίας. Πολλά έχουν αναφερθεί για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου και το σκορ κινδύνου, όπως το σκορ Framingham, το οποίο μπορεί να προβλέψει αποτέλεσμα για ομάδες ασθενών, αλλά δεν είναι σε θέση να εντοπίσει μεμονωμένα άτομα με αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο στο εγγύς μέλλον (81-82).

Οι γνώσεις σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας και της αστάθειας (αποσταθεροποίηση) τα τελευταία χρόνια συνεχώς αυξάνονται. Ωστόσο, οι μηχανισμοί εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως λόγω μειονεκτημάτων περιγραφικού χαρακτήρα της παθολογίας με βάση την έρευνα και την έλλειψη μεγάλων πειραματικών μοντέλων, σε πειραματόζωα που να μιμούνται προχωρημένη αρτηριοσκλήρωση όπως στον άνθρωπο. Επίσης, η αθηροσκλήρωση είναι νόσος η οποία εξελίσσεται επί δεκαετίες, γεγονός που καθιστά την *in vivo* παρακολούθηση, ανέφικτη. Μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της φαρμακευτικής βιομηχανίας, αποτελεί η ανάπτυξη θεραπειών οι οποίες θα μπορούν να εμποδίσουν την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. Άρα είναι πολύ σημαντικό να προσδιοριστούν δείκτες εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου, που θα διευκολύνουν όχι μόνο την ανάπτυξη φαρμάκων αλλά και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σε ανθρώπους. Για το σκοπό αυτό τα τελευταία χρόνια ακολουθήθηκαν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις. Πρώτον, οι απεικονιστικές μέθοδοι που αναπτύχθηκαν, επικυρώνουν με ακρίβεια τα χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών και την εντοπισμό των ασταθών πλακών οι οποίες προκαλούν κατά κύριο λόγο τις κλινικές εκδηλώσεις. Δεύτερον, οι βιολογικοί δείκτες που ερευνώνται ως κριτήριο σε ευάλωτους ασθενείς, δηλαδή

σκοπός είναι να εντοπίσουν εκείνους που είναι πιο επιρρεπείς στο να υποστούν καρδιαγγειακό επεισόδιο. Έχει αποδεχτεί ότι οι οξείες κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκληρωτικής νόσου, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, δεν είναι αποτέλεσμα μιας βραδείας στένωσης του αυλού του αγγείου είτε αυτό είναι στεφανιαία αρτηρία είτε η καρωτιδική αρτηρία, αλλά είναι συνέπεια της οξείας βλάβης (ρήξη ή διάβρωση) της αθηρωματικής πλάκας, που οδηγεί σε έκθεση των θρομβογόνων συστατικών της πλάκας στην κυκλοφορία του αίματος, με επακόλουθο την δημιουργία θρόμβου. Ο νεοδημιουργηθείς θρόμβος επιταχύνει απότομα το βαθμό στένωσης του αυλού του αγγείου η μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απόφραξη του αγγείου προκαλώντας έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης μπορεί να προκαλέσει περιφερική εμβολή όπως σε ασθενείς με συμπτωματική αθηροσκληρωτική στένωση καρωτίδας (83-84).

"Ευπαθής πλάκα", που αναφέρεται επίσης ως "ασταθής πλάκα" ή «υψηλού κινδύνου πλάκα», ορίζεται ως μια πλάκα με υψηλό κίνδυνο να προκαλέσει τοπική θρόμβωση και ως εκ τούτου ασταθές κλινικό σύνδρομο όπως ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπάρχουν τρεις τύποι ευάλωτων πλακών: Πρώτον, η τυπική ευάλωτη πλάκα οι οποία περιγράφεται ως η πλάκα επιρρεπής σε ρήξη και αποτελείται από ένα μεγάλο λιπιδικό πυρήνα ο οποίος καλύπτεται από ένα εύθραυστο και λεπτό κάλυμμα από ινώδη ιστό. Δεύτερον, η πλάκα με επιφανειακή διάβρωση θεωρείται ευάλωτη. Η απώλεια της ενδοθηλιακής κάλυψης έχει σαν αποτελέσματα την άμεση επαφή του αίματος με τον υποκείμενο συνδετικό ιστό, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό θρόμβου. Τρίτον, η πλάκα με αποιτανωμένη βλάβη η οποία προεξέχει μέσα στον αυλό, θεωρείται υψηλού κινδύνου για να προκαλέσει θρόμβο(85).

Αναλυτικότερα η ευάλωτη αθηρωματική πλάκα ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο πυρήνα λιπιδίων, παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων και μικρή ποσότητα λείων μυϊκών κυττάρων και ινώδη ιστό. Ο μεγάλος πυρήνας λιπιδίων είναι χαρακτηριστικό ότι ρέπει στη ρήξη ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και αποτελείται από χοληστερόλη και λιπίδια και υπόλοιπα αφρώδη κύτταρα. Τα οξειδωμένα λιπίδια περιέχουν ιστικό παράγοντα ο οποίος παράγεται από τα μακροφάγα. Σειρά αυτοψιών έχουν δείξει ότι το μέγεθος του λιπώδη πυρήνα είναι μεγαλύτερο σε πλάκες οι οποίες έχουν υποστεί ρήξη από ό, τι σε πλάκες χωρίς ρήξη. Η ποσότητα του ινώδους ιστού, όπως το κολλαγόνο, η οποία σχετίζεται με το πάχος του κάψας (fibrous cap), είναι

αναλογικά μικρότερη. Η λέπτυνση της ινώδους κάψας αυξάνει την ευπάθεια, σε ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Έχει διαπιστωθεί ότι κοντά στο σημείο ρήξης το πάχος είναι πολύ πιο λεπτό από ότι σε άλλα σημεία. (86- 89). Η ινώδης κάψα (fibrous cap), αποτελείται από εξωκυτταρικές θεμέλιες ουσίες όπως πρωτεογλυκάνες, κολλαγόνο και ελαστίνη και σημεία με λεία μυϊκά και φλεγμονώδη κύτταρα. Το πάχος του καλύμματος είναι το καθαρό αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης της θεμέλιας ουσίας από λεία μυϊκά κύτταρα και αποικοδόμησης της θεμέλιας ουσίας υπό την επίδραση πρωτεάσων και τοπικής φλεγμονής. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που συμβάλλουν στην λέπτυνση της ινώδους κάψας σε προχωρημένες αθηρωματικές πλάκες: 1: η σύνθεση της θεμέλιας ουσίας μειώνεται λόγω μειωμένης περιεκτικότητας σε λεία μυϊκά κύτταρα, που ενδεχομένως προκαλείται από τη φλεγμονή και 2: διάσπαση της θεμέλιας ουσίας σαν αποτέλεσμα της υπερπαραγωγής πρωτεασών από φλεγμονώδη κύτταρα. (90-91).

Η διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της ευάλωτης πλάκας, ειδικά η διείσδυση των μακροφάγων τα οποία ξεπερνούν κατά πολύ άλλα φλεγμονώδη κύτταρα όπως τα σιτευτικά κύτταρα, T-κύτταρα και τα ουδετερόφιλα. Η διείσδυση των μακροφάγων στην ινώδη κάψα συνδέεται με ρήξη διότι αποδυναμώνουν την ινώδη κάψα από την έκκριση και ενεργοποίηση των πρωτεασών της θεμέλιας ουσίας, που οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των πρωτεασών και των φυσικών αναστολέων όπως οι αναστολείς ιστού των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP) και κυστατινική. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας (MMP) -1, -3, -8 και -9, βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα ιδιαίτερα σε ευάλωτες πλάκες και σε πλάκες οι οποίες έχουν υποστεί ρήξη σε σύγκριση με τις σταθερές πλάκες. Από τα παραπάνω είναι προφανές πως ο προσδιορισμός των μακροφάγων αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη της ευάλωτης πλάκας και αυτός είναι και λόγος της προσπάθειας να προσδιοριστούν τα μικροφάγα και *in vivo* (92-93).

Η νεοαγγείωση αποτελεί χαρακτηριστικό ευάλωτης πλάκας. Η ενδοπλακική αγγειογένεση συμβάλλει στο σχηματισμό της πλάκας, στην εξέλιξη της και στην ενδοπλακική αιμορραγία. Η νεοαγγείωση παίζει επίσης καθοριστικό ρόλο στην πρόσληψη των φλεγμονωδών κυττάρων και στο σχηματισμό του λιπιδικού πυρήνα λόγω της χοληστερόλης που περιέχουν οι μεμβράνες των ερυθροκυττάρων (94-96).

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες ασχολήθηκαν με τον προσδιορισμό των δεικτών φλεγμονής και τη συσχέτιση τους με την ευάλωτη πλάκα και κατ' επέκταση

με την αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όπως προαναφέρθηκε στους δείκτες φλεγμονής ανήκουν κατά κύριο λόγο τα μακροφάγα που ιστοχημικά, ο προσδιορισμός τους γίνεται με το δείκτη CD68, τα ενδοθηλιακά κύτταρα που αποτελούν δείκτη νεογγειώσης και κατά συνέπεια και φλεγμονής και ο προσδιορισμός τους γίνεται με το δείκτη CD31, τα μαστοκύτταρα τα οποία προσδιορίζονται με την tryptase, τα T- λεμφοκύτταρα τα οποία προσδιορίζονται με το δείκτη CD3 και τα λεία μυϊκά κύτταρα (SMCs). Ο Davies et al μελέτησαν 155 πλάκες από τοίχωμα κοιλιακής αορτής και το συμπέρασμα ήταν πως στις πλάκες με εξέλκωση και τοιχωματικό θρόμβο υπήρχε υπεροχή των μακροφάγων με μειωμένο αριθμό λείων μυϊκών κυττάρων στην ινώδη κάψα. Σε άλλη μελέτη από τον Jander et al μελετήθηκαν 37 καρωτιδικές πλάκες, ανοσοϊστοχημικά για μακροφάγα (CD68) και T λεμφοκύτταρα (CD3) και εν συνεχεία ποσοτικοποίηση αυτών. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η παρουσία πλακών με μεγαλύτερη συγκέντρωση μακροφάγων και T λεμφοκυττάρων ήταν μεγαλύτερη σε πρόσφατα συμπτωματικούς ασθενείς, από ότι σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Ο Marzullo με τους συνεργάτες εξέτασαν καρωτιδικές πλάκες από 63 διαδοχικούς ασθενείς και όλα τα δείγματα εξετάστηκαν με ανοσοϊστοχημεία για την παρουσία ενδοθηλιακού δείκτη CD31, δείκτη μακροφάγων CD68 και την τρυπτάση δείκτη μαστοκυττάρων. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα μακροφάγα και μαστοκύτταρα αποτελούν δείκτες αστάθειας της καρωτιδικής πλάκας. Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα κατέληξαν και ο Bassiouny και συνεργάτες οι οποίοι μελέτησαν 59 συμπτωματικές και 40 ασυμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες. (97- 100).

Πληθώρα άλλων μελετών κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα, ότι ο αυξημένος αριθμός των φλεγμονοδών κυττάρων και ο μειωμένος αριθμός των λείων μυϊκών κυττάρων αποτελούν ισχυρούς δείκτες αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας και κατ'επέκταση αποτελούν ισχυρούς δείκτες για καρδιαγγειακά επεισόδια (101-115).

Απεικονιστικές τεχνικές για την ανίχνευση της ευάλωτης πλάκας in vivo.

Απεικονιστικές τεχνικές που επιτρέπουν την απεικόνιση των δομικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών των ευάλωτων πλάκων in vivo και εν συνεχεία την πρόβλεψη της κλινική έκβασης. Οι τεχνικές αυτές είτε αξιολογούν μορφολογικά χαρακτηριστικά των πλακών ή λειτουργικές ιδιότητες όπως

η πίεση της ινώδους κάψας (Ελαστογραφία) ή την διήθηση μακροφάγων (μοριακή απεικόνιση).

Duplex υπερηχογράφημα:

Είναι σε θέση να παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος της βλάβης, το βαθμό της απόφραξης στην περιοχή της βλάβης και το πάχος του έξω και μέσου χιτώνα. Επιπλέον, η τεχνική αυτή είναι σε θέση να ανιχνεύσει το μέγεθος του πυρήνα βάσει της ηχογένειας της πλάκας: υπέρηχο ομοιογενείς πλάκες είναι πιο ινώδεις, από τις υποηχητικές πλάκες που συνδέονται με ένα μεγάλο λιπίδιο πυρήνα. (116-118).

Όπως προαναφέρθηκε η σύσταση της πλάκας των συμπτωματικών ασθενών διαφέρει σημαντικά από εκείνη των ασυμπτωματικών, περιέχοντας περισσότερο λιπίδια και χοληστερόλη και λιγότερο κολλαγόνο και ασβέστιο. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά που θεωρείται ότι έχουν ιδιαίτερη σημασία χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες όπως το μέγεθος της πλάκας και η στένωση που προκαλεί, η διαμόρφωση της επιφάνειας της πλάκας (ομαλή, τραχεία ή εξελκωμένη) και η ιστολογική σύσταση αυτής (περιεκτικότητα σε λιπίδια, ινώδη στοιχεία και ασβέστιο, ενδοπλακική αιμορραγία). Η υψηλής ανάλυσης υπερηχοτομογραφία επιτρέπει την μορφολογική απεικόνιση των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας των καρωτίδων, τα οποία έχουν βρεθεί να συσχετίζονται ικανοποιητικά με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά από ενδαρτηριοεκτομηθέντες πλάκες και υλικό νεκροτομών. Έτσι ανακοινώθηκε ικανός αριθμός μελετών που συσχετίζει τον χαρακτήρα της αθηρωματικής πλάκας όσον αφορά την ηχογένεια, τόσο με τα συμπτώματα του ασθενούς όσο και με την παρουσία εμφράκτων στην υπολογιστική τομογραφία (CT) εγκεφάλου. (119- 122).

Η υποηχοϊκή αθηρωματική πλάκα συσχετίζεται θετικά με συμπτώματα και παρουσία εμφράκτου και θεωρείται υψηλού κινδύνου, ενώ η υπερηχοϊκή το αντίθετο. Μια αθηρωματική πλάκα μπορεί να είναι ομοιογενής ή ετερογενής. Τα συστατικά στοιχεία μιας πλάκας μπορεί να είναι χαμηλής, μέτριας ή υψηλής ηχογένειας. Ο χαρακτηρισμός γίνεται συγκριτικά με την ηχογένεια του στερνοκλειδομαστοειδή μυ και του έξω χιτώνα της καρωτίδας. Ανάλογα με τα προεξάρχοντα συστατικά μιας πλάκας διακρίνουμε τους εξής τύπους:

Πλάκα χαμηλής ηχογένειας: Έχει ηχογένεια μικρότερη από την ηχογένεια του στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Παθολογοανατομικά πρόκειται συνήθως για ινολιπώδη πλάκα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια. Μερικές φορές η ινολιπώδης πλάκα έχει

τόσο χαμηλή ηχογένεια ώστε να φαίνεται στη μαυρόασπρη εικόνα και να γίνεται έμμεσα αντιληπτή από τις διαταραχές ροής στην έγχρωμη Duplex εικόνα.

Πλάκα μέτριας ηχογένειας: Έχει ηχογένεια ίση με τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Η αυξημένη ηχογένεια σε σχέση με τη ινολιπώδη πλάκα οφείλεται στην αυξημένη περιεκτικότητα σε ίνες κολλαγόνου. Οι ινώδεις πλάκες είναι συνήθως ομοιογενείς, μπορεί όμως να περιέχουν και υποηχοϊκές εστίες που αντιστοιχούν σε εναποθέσεις λιπιδίων ή αιμορραγία.

Πλάκα υψηλής ηχογένειας : Έχει ηχογένεια παρόμοια ή υψηλότερη από το έξω τοίχωμα της καρωτίδας. Όταν συνοδεύεται από ακουστική σκιά περιέχει δυστροφικές επασβεστώσεις που αναπτύσσονται σε έδαφος αιμορραγίας ή νέκρωσης εντός της πλάκας.

Η ομοιογενής πλάκα : έχει σχετικά ομοιογενή ηχοδομή συγκριτικά με τα μαλακά μόρια που περιβάλλουν το τοίχωμα των αγγείων και δεν περιέχει υποηχοϊκές περιοχές. Σχετίζεται με μικρή πιθανότητα ανάπτυξης εγκεφαλικού επεισοδίου και θεωρείται σταθερή.

Η ετερογενής πλάκα : περιέχει τουλάχιστον μια σαφώς αφοριζόμενη ανηχοϊκή περιοχή. Για να μην γίνει σύγχυση με *artifact*, η εν λόγω ανηχοϊκή περιοχή πρέπει να είναι μεγαλύτερη και πιο διάκριτη από τις ανηχοϊκές περιοχές στα γύρω μαλακά μόρια. Παθολογοανατομική ή ετερογενής πλάκα περιέχει εστίες αιμορραγίας ή εναπόθεσης λιπιδίων. Η ετερογενής πλάκα θεωρείται ασταθής διότι σχετίζεται με την ανάπτυξη εγκεφαλικών επεισοδίων. (123-127). Η κατάταξη των αθηρωματικών περιλαμβάνει τους εξής τύπους:

Τύπος I - Ομοιογενείς υποηχογενείς.

Τύπος II - Κυρίαρχα υποηχογενείς με λιγότερο του 50% ηχογενείς περιοχές.

Τύπος III - Κυρίαρχα υπερηχογενείς με λιγότερο του 50% υποηχογενείς περιοχές.

Τύπος IV - Ομοιογενείς υπερηχογενείς.

Τύπος V - Πλάκες αποιτανωμένες με ακουστική σκιά χωρίς δυνατότητα να τις κατατάξουμε.

Gray - Scale Median (GSM): Οι πλάκες τύπου I και II αναφέρονται και ως «μαλακές» πλάκες ή με βάση την Gray - Scale Median (GSM) είναι αυτές με τιμές < 25. Η πυκνότητα της πλάκας χαρακτηρίζεται με βάση την απεικόνιση της στην κλίμακα του γκρι (Grey Scale Median, GSM). Η διάμεση τιμή της γκρι κλίμακας (grey-scale median, GSM) αποτελεί δείκτη της ηχογένειας της πλάκας. Το εύρος

τιμών εκτείνεται από 0 (μαύρο χρώμα) έως 255 (λευκό χρώμα). Πολλές μελέτες συσχέτισαν την πυκνότητα της πλάκας βάσει της κλίμακας του γκρι με τον κίνδυνο απόσπασης μικροεμβόλων κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής της έσω καρωτίδας. Η ICAROS είναι μία από αυτές τις μελέτες και περιλάμβανε 418 περιστατικά από 11 κέντρα, απέδειξε ότι πλάκες με τιμή GSM<25 σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό νευρολογικών επιπλοκών κατά την αγγειοπλαστική, σε τέτοιο βαθμό που δεν συστήνεται η ενδοαυλική τους αντιμετώπιση. Πλάκες με τιμή GSM μεταξύ 25 και 50 θεωρούνται περισσότερο ασφαλείς, αλλά η αντιμετώπιση συστήνεται με χρήση συσκευών προστασίας του εγκεφάλου. Τέλος πλάκες με GSM>50 μπορούν να αντιμετωπιστούν χωρίς τη χρήση συσκευών προστασίας. Σε μια άλλη μελέτη από τον Salem και συνεργάτες επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ομάδα ασθενών με πρόσφατο εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο που υποβλήθηκαν σε CEA, είχαν πλάκες με μεγάλο λιπιδικό πυρήνα και χαμηλό GSM (128-129).

Σε ότι αφορά το **βαθμό στένωσης** που προκαλεί κάθε πλάκα, διακρίνονται δύο τεχνικές. Η πρώτη συνίσταται στην απ' ευθείας μέτρηση του βαθμού στένωσης και η δεύτερη στον έμμεσο προσδιορισμό του βαθμού στένωσης μέσω των διαταραχών στις ταχύτητες ροής που προκαλεί η στένωση. Η απ' ευθείας μέτρηση μπορεί να γίνει για οιοδήποτε βαθμό στένωσης αν και υπόκειται σε μειονεκτήματα που αφορούν την ποιότητα της εικόνας. Η δεύτερη μέθοδος περιορίζεται συνήθως σε μετρήσεις στενώσεων άνω του 50% επειδή σε μικρότερου βαθμού στενώσεις οι αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλούνται δεν είναι αρκετά έντονες. Το φάσμα ταχυτήτων που λαμβάνεται στη στενωτική περιοχή ή λίγο μετά από αυτή είναι η βάση για την εκτίμηση των στενώσεων στην έσω καρωτίδα αρτηρία. Μετρούνται τέσσερις παράμετροι: 1) η κορυφαία συστολική ταχύτητα (*peak systolic velocity*, PSV), 2) η τελοδιαστολική ταχύτητα (*peak enddiastolic velocity*, EDV), 3) ο λόγος των συστολικών ταχυτήτων και 4) ο λόγος των τελοδιαστολικών ταχυτήτων. Από τις τιμές των παραπάνω παραμέτρων και με βάση το πρότυπο που χρησιμοποιείται στην μελέτη ACSRS (**A**symptomatic, **C**arotid **S**tenosis and **R**isk of **S**troke) υπολογίστηκε η στένωση της έσω καρωτίδας (130).:

Στένωση(%)	PSV	EDV	PSV_{ICA}/ PSV_{CCA}
0-29	<100	<40	

30-49	110<PSV<130	<40	
50-59	>130	<40	<3,2
60-69	>130	40<EDV<110	3,2<PSV ratio<4
70-79	>210	110<EDV<140	>4
80-95	>210	>140	>4
96-99			
100			

PSV:Μέγιστη συστολική ταχύτητα σε cm/sec

EDV:Τελοδιαστολική ταχύτητα σε cm/sec

CCA:Κοινή καρωτίδα αρτηρία

ICA:Έσω καρωτίδα αρτηρία

Αξονική τομογραφία (CT):

Είναι μια άλλη μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος η οποία έχει πολλαπλές εφαρμογές: εκτός από μη επεμβατική ανίχνευση της αρτηριακής στένωσης (μη επεμβατική CT αγγειογραφία) είναι επίσης ικανή να ανιχνεύει αποστιτανώσεις. Στεφανιαία CT επιτρέπει τον υπολογισμό την ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αγγείων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της προόδου της αθηρωματικής νόσου. Παρά την άριστη ανίχνευση των αποστιτανώσεων που συσχετίζεται καλά με ιστοπαθολογικά ευρήματα [ευαισθησία% 79% -100 και ειδικότητα 95% σε στεφανιαίες αρτηρίες], έχει περιορισμένη ικανότητα να εντοπίσει άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά πλάκας όπως το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα και το πάχος του ινώδους κάψας. (131-133).

Μαγνητική τομογραφία (MRI):

Μπορεί να εντοπίσει μια σειρά από σημαντικές πτυχές της αθηροσκληρωτικής βλάβης, όπως το μέγεθος της πλάκας, το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα, αποστιτανώσεις, ινώδη ιστό και το πάχος της ινώδους κάψας. Σε μια μελέτη του Purppini et al. έχουν εντοπίσει τον λιπιδικό πυρήνα με μια ευαισθησία 91,6% και ειδικότητα 95% . (134-136).

Ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS):

Είναι ένας καθετήρας με βάση την τεχνική απεικόνισης που παρέχει υψηλή υπερηχογραφική ανάλυση (30 MHz) τόσο του αυλού όσο και του τοιχώματος μιας αρτηρίας. Είναι η μόνη μορφή απεικόνισης που παρέχει εικόνες της αρτηριακής

γεωμετρίας και της αθηρωματικής πλάκας, κατά μήκος της αρτηρίας. Εκτός από τις πληροφορίες για τον αυλό, μπορούν να προσδιοριστούν μορφολογικά στοιχεία πλάκας (πυρήνας λιπιδίων, αποτιτανώσεις, ίνωση) μέσω της ηχογενείας . (137-138).

Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT):

Είναι μια πολλά υποσχόμενη νέα τεχνική με υψηλή ακρίβεια στην ανίχνευση της σύνθεσης της πλάκας (ευαισθησία και ειδικότητα για το μέγεθος του πυρήνα > 90%) . Ινώδης ιστός μπορεί να ανιχνευθεί με ευαισθησία 79% και ειδικότητα 99% . Λόγω υψηλής ανάλυσης είναι επίσης ικανή να ταυτοποιήσει τη διείσδυση μακροφάγων, που σχετίζεται με τον ιστολογικό τύπο. Ωστόσο, η διείσδυση σε βάθος είναι περιορισμένη. (139-141).

Ενδαγγειακή ελαστογραφία:

Έχει εισαχθεί για να αξιολογηθεί η τοπική μηχανική (ελαστική) ιδιότητα του αρτηριακού τοιχώματος. Σκληρός ιστός, που περιέχει κολλαγόνο ή αποτιτανώσεις, συμπίεζεται λιγότερο σε σύγκριση με μαλακό πλούσια σε λιπίδια ιστό. Schaar et al. έχει απέδειξαν σε μια μεταθανάτια μελέτη ότι η ενδαγγειακή ελαστογραφία μπορεί με ακρίβεια να διαγνώσει ευάλωτες πλάκες (μεγάλο πυρήνα των λιπιδίων, λεπτό κάλυμμα, μεγάλο βαθμό διείσδυση μακροφάγων), με θετική προγνωστική αξία 88% και αρνητική προγνωστική αξία 89% . (142).

Μοριακή απεικόνιση:

Η μοριακή απεικόνιση θα βοηθήσει στον εντοπισμό συγκεκριμένων μοριακών στόχων, με ραδιενεργά σσημασμένα μόρια, τα οποία είναι ειδικά και συνδέονται με την αποσταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ο προσδιορισμός των συγκεκριμένων μοριακών ραδιενεργών δεικτών με διαφορετικές τεχνικές απεικόνισης **MRI, PET ή SPECT**, επιτρέπει την ανίχνευση της νόσου σε πρώιμο στάδιο. Παραδείγματα στόχων για τη μοριακή απεικόνιση είναι τα μακροφάγα και οι δείκτες για την απόπτωση, αμφότεροι των οποίων πιστεύεται ότι είναι σημαντικοί στην αποσταθεροποίηση της πλάκας. Σε μια προοπτική μελέτη, ο Trivedi και συνεργάτες εντόπισαν ενδοπλακικά μακροφάγα με MRI σε συμπτωματικούς ασθενείς. Σε μία άλλη μελέτη ο Kietselaer και συνεργάτες μελέτησαν την ανεξίτηλη V, με SPECT- based απεικόνισης πλάκας χρησιμοποιώντας τεχνητο-99m-σημασμένο ως παράγοντα απεικόνισης για την ανίχνευση απόπτωσης σε αρτηριοσκληρωτικές πλάκες *in vivo*. (143-165).

Συστηματικοί βιολογικοί δείκτες για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερη συζήτηση γίνεται για τους συστηματικούς βιολογικούς δείκτες οι οποίοι με τη λήψη περιφερικού αίματος θα μπορούσαν να προσφέρουν πληροφορίες όχι μόνο για την αθηροσκληρωτική νόσο αλλά για την ευάλωτη αθηρωματική πλάκα καθώς και την πιθανότητα ο ασθενής να παρουσιάσει στο μέλλον καρδιαγγειακό επεισόδιο. Έτσι λοιπόν οι μελέτες κινήθηκαν προς τρεις κατευθύνσεις σύγκρισης αποτελεσμάτων των βιολογικών αυτών δεικτών 1) μεταξύ ασθενών με αθηρωματική νόσο και ασθενών χωρίς αθηρωματική νόσο, 2) μεταξύ ασθενών με ευάλωτη αθηρωματική πλάκα και ασθενών με σταθερή αθηρωματική πλάκα, και 3) την συσχέτιση των τιμών των βιολογικών δεικτών με μελλοντικές κλινικές εκδηλώσεις – και η οποία αποτελεί και την πλέον κατάλληλη μέθοδο για τον προσδιορισμό των ευάλωτων ασθενών. Μελετήθηκαν το ινωδογόνο, η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη(CRP), η E-σελεκτίνη, η αμυλοΐδη A, η sVCAM-1, η sICAM-1, η σεουροπλασμίνη, η ιντερλευκίνη 6, η ολική χοληστερόλη, η LDL, η ApoA και η ομοκυστεΐνη (146).

C - Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP) - Αποτελεί τον βιολογικό δείκτη ο οποίος έχει μελετηθεί ίσως πιο πολύ από όλους τους άλλους. Αποτελεί μια πρωτεΐνη οξείας φάσης της οποίας οι τιμές στο περιφερικό αίμα αυξάνονται σημαντικά σε λοίμωξη και μετά από τραύμα, αλλά απουσία αυτών, έχει αξία ως βιολογικός δείκτης για την αθηροσκλήρωση. Ο ακριβής ρόλος της CRP στην φλεγμονώδη εξεργασία δεν έχει διερευνηθεί πλήρως αλλά φαίνεται ότι αντιδρά με ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς προκαλώντας φαινόμενα φαγοκυττάρωσης και οψωνισμού. Σε αρκετές εργασίες έχει καταδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια (οξεία στεφανιαία σύνδρομα, ασταθής στηθάγχη), περιφερική αγγειακή νόσο και εγκεφαλικό. Ο Muir και συν προτείνουν τρεις υποθέσεις αναφορικά με την συγκέντρωση της CRP και του εγκεφαλικού επεισοδίου: α) η συγκέντρωση της CRP αντανακλά την σοβαρότητα του εγκεφαλικού, σχετιζόμενη με το βαθμό της φλεγμονής όπως και με την σπουδαιότητα του εγκεφαλικού εμφράκτου β) η συγκέντρωση της CRP ίσως είναι ενδεικτική της παρουσίας ασταθών πλακών και γ) η συγκέντρωση της CRP ίσως αυξάνει την σπουδαιότητα των επιπλοκών του εγκεφαλικού. Σχετίζεται με τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και την παχυσαρκία,

αλλά έχει μια ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την εμφάνιση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Μελέτες έχουν συμπεράνει ότι οι τιμές της CRP μειώνονται με την χορήγηση στατινών οι οποίες όπως ξέρουμε οδηγούν σε μείωση της φλεγμονής στην αθηρωματική πλάκα. Αυτό που πρέπει όμως να τονίσουμε είναι ότι η προγνωστική αξία της CRP, ως βιολογικού δείκτη, είναι μέτρια και μικρότερη των κλασικών παραγόντων κινδύνου για την αθηρωματική νόσο. (147-153).

Οι Σελεκτίνες, αποτελούν μια ομάδα ομόλογων πρωτεϊνών στην οποία ανήκουν οι L, P και E σελεκτίνες. Τα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν την παραγωγή τους εδράζονται στο χρωμόσωμα 1. Κύρια λειτουργία και των τριών είναι η υποστήριξη της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο. Σε αντίθεση με τις L και P σελεκτίνες, η E-σελεκτίνη εκφράζεται μόνο στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο.

Ιντερλευκίνη (interleukin) - 6 (IL-6), IL-18, χημειοελκτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (monocyte chemoattractant protein) (MCP-1), tumor necrosis Factor α, soluble CD40 ligand and immunoglobulins αποτελούν και αυτοί βιολογικούς δείκτες οι οποίοι μελετήθηκαν διεξοδικά χωρίς όμως κάποιος από αυτούς να αποδειχθεί μεγαλύτερης διαγνωστικής αξίας του CRP.

Η οικογένεια των **μεταλλοπρωτεϊνών MMP**, εκ των οποίων ιδιαίτερα MMP-9 παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αποσταθεροποίηση της πλάκας και αποτέλεσαν αντικείμενο μελετών σε ότι αφορά την συσχέτιση τους με τις ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες.

Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ο "Μαγικός" βιολογικός δείκτης για τον εντοπισμό των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών και κατ'επέκταση των ευάλωτων ασθενών για καρδιαγγειακό επεισόδιο. Αντ' αυτού, πολλαπλοί βιολογικοί δείκτες θα μπορούσαν να συνδυαστούν στο μέλλον για τον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7°

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ – ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Η περιοδοντίτιδα είναι καταστροφική φλεγμονώδης νόσος των στηρικτικών περιοδοντικών ιστών και αποτελεί χρόνια σύνθετη λοίμωξη κυρίως από Gram αρνητικά μικρόβια. Λόγω της μικροβιακής αιτιολογίας της περιοδοντικής νόσου τα τελευταία χρόνια διερευνάται η πιθανή σχέση της περιοδοντικής λοίμωξης με την

αρτηριοσκληρίνωση. Οι έρευνες αυτές εστιάζονται, κυρίως, σε δύο τομείς: α) στη συσχέτιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές στη περιοδοντική μικροβιολογική χλωρίδα και β) στη συσχέτιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την παρουσία περιοδοντικών μικροβίων εντός των αθηροσκληρωτικών βλαβών.

Η ανίχνευση των περιοδοντοπαθογόνων μικροοργανισμών στους περιοδοντικούς ιστούς και η ποσοτική ανάλυσή τους γίνεται, συνήθως, με τεχνικές PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) ή checkerboard DNA-DNA hybridization (υβριδισμού DNA-DNA), ενώ δεν είναι ασύνηθες να εξετάζονται και τα επίπεδα αντισωμάτων του ορού έναντι των κοινών περιοδοντοπαθογόνων μικροοργανισμών. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δώσει έμφαση στα μικρόβια *A.actinomycescomitans* και *P.gingivalis*, ενώ λιγότερες σε αριθμό είναι οι έρευνες που επεκτείνονται και σε άλλα περιοδοντοπαθογόνα, όπως τα *T.forsythensis*, *T.denticola*, *P.intermedia*, *F.nucleatum*, *C.rectus*, κ.α..

Η πλειοψηφία των μελετών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι είναι πολύ πιθανό να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του είδους της περιοδοντικής χλωρίδας, ιδιαίτερα της παρουσίας των *A.actinomycescomitans* και *P.gingivalis*. Έτσι, οι Russinen και συν. σε μία αναδρομική μελέτη αναφέρουν ότι τα αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων στα περιοδοντοπαθογόνα *A.actinomycescomitans* και *P.gingivalis* σχετίζονται με την αύξηση του επιπολασμού των στεφανιαίων καρδιακών νοσημάτων, με την αύξηση των αθηροσκληρωτικών βλαβών στις καρωτίδες, καθώς και με την αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία επεισόδια σε διάστημα μιας δεκαετίας. Σε άλλη, προοπτική αυτή τη φορά μελέτη, οι ίδιοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η άνοδος των επιπέδων των αντισωμάτων στα ίδια περιοδοντοπαθογόνα οδηγούσε σε αύξηση του κινδύνου για την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης, οι Beck και συν. συμπέραναν ότι, με εξαίρεση τον *P. gingivalis*, τα επίπεδα των αντισωμάτων στα υπόλοιπα περιοδοντοπαθογόνα που εξετάστηκαν σχετίζονταν με την αύξηση του επιπολασμού των στεφανιαίων καρδιακών νοσημάτων, καθώς και των υποκλινικών εκδηλώσεων των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν μία ιδιαίτερη αξία, διότι ταυτίζονται με αυτά προηγούμενης μελέτης, όπου στον ίδιο πληθυσμό ασθενών χρησιμοποιήθηκαν κλινικές παράμετροι για τον προσδιορισμό των περιοδοντικών νοσημάτων. Τέλος, οι Desvarieux και συν. μελετώντας την ποσότητα των

περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων στους περιοδοντικούς ιστούς διαπίστωσαν, επίσης, μια συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των μικροβίων *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, και *T. denticola* στην υποουλική οδοντική μικροβιακή πλάκα και της υποκλινικής εκδήλωσης αθηροσκληρωτικών βλαβών. (154-157).

Όσον αφορά στην παρουσία των περιοδοντικών μικροοργανισμών στην περιοχή των αθηροσκληρωτικών πλακών, τα αποτελέσματα είναι λιγότερο σαφή και με αρκετές αντιφάσεις. Συγκεκριμένα, υπάρχουν έρευνες, όπως των Aïmetti και συν. που, ενώ ανίχνευσαν μικροβιακό DNA σε 31 από 33 αθηροσκληρωτικές βλάβες των καρωτίδων, εντούτοις δεν κατάφεραν να εντοπίσουν DNA από τα περιοδοντοπαθογόνα *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *T. denticola* και *P. intermedia*. Αντίθετα, οι Zaremba και συν. κατάφεραν να ανιχνεύσουν όλα τα παραπάνω μικρόβια στο 25% περίπου των αθηροσκληρωτικών δειγμάτων. Επίσης, οι Haraszthy και συν. διαπίστωσαν ότι το 61% των δειγμάτων ήταν θετικά στην παρουσία, έστω και ενός από τα *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, και *P. intermedia*, και το 36% των δειγμάτων ήταν θετικά στην παρουσία του *P. gingivalis*. Ακόμα, οι Fiehn και συν. συμπέραναν και αυτοί ότι το DNA περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων μπορούσε να ανιχνευτεί σε αθηροσκληρωτικές πλάκες. Εντούτοις, ο *P. gingivalis* σπάνια μπορούσε να εντοπιστεί, ενώ ο πιο συνηθισμένος ήταν η *P. intermedia*. Τέλος, οι Kozarou και συν. κατάφεραν να εντοπίσουν ζωντανά μικρόβια *P. gingivalis* και *A. actinomycetemcomitans* σε αθηροσκληρωτικές πλάκες. Οι διαφοροποιήσεις στα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών, ίσως, να οφείλονται και στις τεχνικές δυσκολίες και ετερογένεια που παρουσιάζουν τα εν λόγω πειράματα. (158-162)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η σχέση της περιοδοντίτιδας με τις καρδιαγγειακές παθήσεις αποτέλεσε αντικείμενο πολλών μελετών. Η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με το είδος της καρωτιδικής πλάκας και συγκεκριμένα με την ασταθή καρωτιδική πλάκα μπορεί να συμβάλει ως προς την κατεύθυνση αυτή. Η ασταθής καρωτιδική πλάκα στην πράξη μπορεί να προσδιοριστεί υπερηχογραφικά και χαρακτηρίζεται ως τύπου I και II, ή με βάση την Gray - Scale Median (GSM) είναι αυτές με τιμές < 25. Επίσης η ασταθής καρωτιδική πλάκα έχει χαρακτηριστικά παθολογοανατομικά ευρήματα με κυρίαρχο την φλεγμονή. Η φλεγμονώδης αντίδραση της περιοχής της αθηρωματώδους πλάκας είναι ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες που οδηγούν στη ρήξη της. Τα μακροφάγα που προσελκύονται εκκρίνουν διάφορα ένζυμα κυρίως μεταλλοπρωτεϊνάσες (η ζελατινάση, κολλαγενάση) οι οποίες συμβάλλουν σημαντικά στην εξασθένηση της ινώδους κάψας και οδηγούν με ενεργό τρόπο στη ρήξη της. Τους δείκτες φλεγμονής αποτελούν ο δείκτης μακροφάγων CD68, ο ενδοθηλιακός δείκτης CD31, ο αριθμός των λείων μυϊκών κυττάρων (SMCs) και άλλοι.(163-164)

Σκοπός της παρούσης ήταν η μελέτη της σχέσης μεταξύ ασταθούς καρωτιδικής πλάκας και περιοδοντικής νόσου.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης ερευνητικής εργασίας ήταν η μελέτη της σχέσης μεταξύ αθηρωματικής νόσου του καρωτιδικού δικασμού και της περιοδοντικής νόσου. Ειδικότερα διερευνήθηκε κατά πόσο η περιοδοντική νόσος σχετίζεται με την αστάθεια των αθηρωματικών πλακών, όπως υποδεικνύεται από το υπερηχογράφημα και τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των ευάλωτων καρωτιδικών πλακών και πιο συγκεκριμένα με τους δείκτες CD68 και τα α -SMA.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στο πρωτόκολλο της παρούσας εργασίας έλαβαν μέρος ασθενείς που παρουσιάζουν ασυμπτωματική και συμπτωματική στένωση του καρωτιδικού δικασμού $\geq 70\%$ οι οποίοι εκτιμήθηκαν και εξετάστηκαν από περιοδοντολόγο προ χειρουργείου. Πιο συγκεκριμένα για τον κάθε ασθενή, ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία.

Προεγχειρητικά

1. Ενημέρωση των ασθενών για το πρωτόκολλο και λήψη της συγκατάθεσής τους για την είσοδό τους στην μελέτη.

2. Λήψη λεπτομερούς ιστορικού - φύλο, ηλικία, ύπαρξη συμπτωματολογίας ή όχι καθώς και το είδος αυτής, ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων και παραγόντων κινδύνου για αρτηριοσκληρωτική νόσο, καθώς επίσης και στην εντόπιση συνοδών άλλων νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, το πρωτόκολλο, περιελάμβανε τους ακόλουθους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου:

- υπέρταση, οριζόμενη ως συστολική πίεση > 140 mmHg, η διαστολική > 90 mmHg ή σύγχρονη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής
- σακχαρώδης διαβήτης, οριζόμενος ως συγκέντρωση γλυκοζωμένης αιμοσφαιρίνης $> 5,8\%$ ή σύγχρονη λήψη αντιδιαβητικών παραγόντων.
- χοληστερόλης > 220 mg/dl ή σύγχρονη λήψη αντιλιπιδαιμικών παραγόντων.
- κάπνισμα, οριζόμενο ως σύγχρονο κάπνισμα ή διακοπή του καπνίσματος λιγότερο από ένα μήνα πριν την είσοδο στην μελέτη.

Επίσης, διερευνήθηκε η παρουσία ταυτόχρονης καρδιαγγειακής νόσου, περιλαμβανομένης της περιφερικής αγγειακής νόσου και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην καταγραφή των συμπτωμάτων που ανέφεραν οι ασθενείς. Όλα τα στοιχεία του ιστορικού καταγράφονταν σε ειδική φόρμα καθώς και σε βάση δεδομένων ώστε να μπορούν στο τέλος να επεξεργασθούν και να αξιολογηθούν.

3. Κλινική εξέταση - Κάθε ασθενής υποβάλλονταν σε λεπτομερή κλινική εξέταση με ιδιαίτερη έμφαση στον έλεγχο του περιφερικού αρτηριακού δικτύου, την ύπαρξη αμφοτεροπλεύρου ή ετεροπλεύρου φυσήματος στην περιοχή ακρόασης των καρωτίδων.

4. Παρακλινικός έλεγχος - Ο προεγχειρητικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς περιλάμβανε απλή ακτινογραφία θώρακος (F/P), καθώς και έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας με προσδιορισμό της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων, του υπολειπόμενου όγκου αέρα, μέτρηση του pH του αίματος, του PO₂, PCO₂ των διπτανθρακικών, του ελλείμματος βάσεως και γενικά εκτίμηση των αναπνευστικών και μεταβολικών εφεδρειών τους.

5. Αιματολογικός έλεγχος - Σε όλους τους ασθενείς ελήφθη δείγμα φλεβικού αίματος 24 ώρες πριν το χειρουργείο και 24 ώρες μετά το χειρουργείο, στο οποίο προσδιορίστηκαν τα εξής :

- Γεν. αίματος (Hct, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια).
- Σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη.
- Το λιπιδαιμικό profile : Ολική χοληστερόλη, HDL, LDL Χοληστερόλη, ApoA, ApoB και το κλάσμα τους, Ολικά λιπίδια, Τριγλυκερίδια
- CRP - για την αποφυγή ψευδώς θετικών ευρημάτων, αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με πρόσφατη λοίμωξη, ασθενείς με σοβαρή νεφρική, ηπατική νόσο ή κακοήθεια, καθώς και ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή μείζον τραύμα τον προηγούμενο μήνα. Αναφορικά με τον προσδιορισμό της hs-CRP, ποσότητα φλεβικού αίματος τοποθετούνταν σε φιαλίδιο το οποίο περιείχε 0,12 ml EDTA 15%. Το δείγμα αποστελλόταν στο ανοσολογικό εργαστήριο όπου και φυγοκεντρούταν στις 1500 στροφές για 10' λεπτά (1500 x g), και κατόπιν αποθηκευόταν στους -80ο C. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της στο πλάσμα έγινε με νεφελομετρία, χρησιμοποιώντας αντιδραστήρια από τον ίδιο πάντα κατασκευαστή.

6. Καρδιολογικός έλεγχος - Οι ασθενείς προεγχειρητικά, ανεξάρτητα από το καρδιολογικό τους ιστορικό, υπεβλήθησαν σε σχολαστικό καρδιολογικό έλεγχο. Σ' όλους τους ασθενείς έγινε ηλεκτροκαρδιογράφημα και κλινική εξέταση από Επιμελητή Καρδιολόγο.

7. Ωτο-ρινο-λαρυγγολογική εξέταση - Ο προεγχειρητικός έλεγχος των ασθενών περιλάμβανε ωτο-ρινο-λαρυγγολογική εξέταση με ιδιαίτερη έμφαση στον έλεγχο της κινητικότητας των φωνητικών χορδών.

8. Υπερηχογραφικός έλεγχος - χρησιμοποιήθηκε υψηλής ανάλυσης μηχάνημα υπερήχων για όλους τους ασθενείς (ATL Vetramark 9 HDI, Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington, USA) με τον ίδιο ευρείας ζώνης ηχοβολέα

υπερήχων (Linear Away L 10 – 5 MHz, 38 mm) και με σταθερά ρυθμισμένες όλες τις παραμέτρους του μηχανήματος. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση και για την απεικόνιση της καρωτίδας και των κλάδων της, χρησιμοποιήθηκαν δύο θέσεις προσπέλασης. Η προσθιοπλάγια θέση και η οπισθοπλάγια θέση που χρησιμοποιεί ως παράθυρο του στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Στην προσθιοπλάγια θέση το κεφάλι του ασθενούς τοποθετείται σε ουδέτερη (κοιτώντας ίσια μπροστά) ή περίπου ουδέτερη θέση, με τον τράχηλο σε υπερέκταση (ανυψωμένο σαγόνι). Η οπισθοπλάγια θέση φαίνεται να δίνει καλύτερη εικόνα σε ασθενείς με κοντό και ευρύ τράχηλο. Οι δύο θέσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τη λήψη εγκάρσιων όσο και για την λήψη επιμήκων τομών των καρωτίδων.

Το πρωτόκολλο εξέτασης των καρωτίδων περιελάμβανε τα εξής: Ο εξεταστής αρχικά σχηματίζει μια αδρή εικόνα για την θέση και τον προσανατολισμό της κοινής έσω και της έξω καρωτίδας με σάρωση ξεκινώντας με εγκάρσιες τομές από την βάση του τραχήλου και συνεχιζόταν προς τα επάνω με αργές και σταθερές κινήσεις. Εν συνεχεία γινόταν ανάλυση της κοινής καρωτίδας με σαρώσεις ξεκινώντας πάλι από την βάση του τραχήλου, λίγο πάνω από την κλείδα με μαυρόασπρες, επιμήκεις τομές που εναλλάσσονταν με εγκάρσιες τομές. Σε επιμήκη τομή της κοινής καρωτίδας, σε απόσταση 2 εκ. περίπου κεντρικότερα από το διχασμό της και σε περιοχή χωρίς αθηρωματική πλάκα γινόταν μέτρηση και φωτογράφιση του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα. Κάθε φορά που ανιχνευόταν μια πλάκα, γινόταν μέτρηση των ακριβών διαστάσεων, καταγραφόταν η θέση της και γινόταν φωτογράφησή της σε επιμήκη και εγκάρσια τομή. Για να είναι οι μετρήσεις ακριβείς το επίπεδο της τομής ήταν όσο το δυνατόν πιο κάθετο στον άξονα της αρτηρίας. Επίσης σε κάθε πλάκα γινόταν εκτίμηση της ηχογένειας και της επιφάνειάς της. Σε μεγάλες στενώσεις γινόταν μέτρηση του εύρους του υπολειπόμενου αυλού και υπολογιζόταν η % στένωση.

Στην συνέχεια γινόταν μια πρώτη εκτίμηση για το εάν οι πλάκες προκαλούν διαταραχές στα χρώματα της ροής στις έγχρωμες εικόνες εύρημα που υποδηλώνει επιτάχυνση της ροής ή στροβιλώδη ροή. Με τις έγχρωμες εικόνες γίνεται επίσης έλεγχος για την ύπαρξη ανηχοϊκών πλακών οι οποίες είναι δύσκολο ή και αδύνατο να φανούν στην μαυρόασπρη εξέταση και γίνονται αντιληπτές μόνο με τις μεταβολές ροής που προκαλούν. Ακολουθούσε καταγραφή του φάσματος ροής του αίματος στη κοινή καρωτίδα αρτηρία με την τοποθέτηση του κέρσορα σε αντιπροσωπευτικό τμήμα του αγγείου κατά προτίμηση χωρίς στένωση και αφού πρώτα γινόταν διόρθωση της

γωνίας θ . Ο καρωτιδικός βολβός και ο δικασμός της κοινής καρωτίδας ελεγχόταν με επιμήκεις και εγκάρσιες τομές που λαμβάνονταν με το μεταλλάκτη σε οπισθοπλάγια ή προσθοπλάγια θέση. Πολύ σημαντικό σημείο στην έγχρωμη Doppler υπερηχοτομογραφία των καρωτιδικών αγγείων είναι η διάκριση της έσω και έξω καρωτίδας, ώστε να καταγραφούν οι πλάκες και οι στενώσεις στη σωστή τους θέση. Στην παρούσα μελέτη η διάκριση μεταξύ έσω και έξω καρωτίδας έγινε με βάση τα κριτήρια που αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1.1. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΣΩ ΚΑΙ ΕΞΩ ΚΑΡΩΤΙΔΑΣ

Χαρακτηριστικό	Έσω καρωτίδα	Έσω καρωτίδα
Μέγεθος	Συνήθως μικρότερη	Συνήθως μεγαλύτερη
Κλάδοι	Ναι	Όχι
Προσανατολισμός	Προς τα μπρός και έσω, προς το πρόσωπο	Προς τα πίσω, προς τις μαστοειδείς αποφύσεις
Χαρακτηριστικά Doppler	Ροή υψηλής αντίστασης	Ροή χαμηλής αντίστασης

Μετά την επιβεβαίωση της ταυτότητας του κάθε αγγείου (έσω, έξω καρωτίδα) καταγράφονταν οι διαστάσεις, η ηχογένεια, η επιφάνεια κάθε πλάκας, οι ανωμαλίες ροής στην έγχρωμη Doppler εικόνα καθώς και το φάσμα ταχυτήτων (πάντα με διόρθωση της γωνίας θ). Ανεξάρτητα από την παρουσία βλαβών ή όχι λαμβάνονταν φάσματα Doppler από το εγγύς και το άπω τμήμα της έσω καρωτίδας. Στην παρουσία αθηρωματικής πλάκας λαμβάνονταν φάσμα Doppler στην περιοχή με την υψηλότερη ταχύτητα ροής στις έγχρωμες εικόνες. Η περιοχή αυτή συνήθως ταυτίζεται με την «στενωτική ζώνη» δηλαδή την θέση μεγαλύτερης στένωσης. Από την ανάλυση του φάσματος Doppler στην στενωτική ζώνη υπολογίζονταν οι παράμετροι Doppler (κορυφαία συστολική ταχύτητα PSV, και η τελοδιαστολική ταχύτητα EDV) και από αυτές έμμεσα ο βαθμός στένωσης. Ειδικότερα για την **ηχογένεια** της αθηρωματικής πλάκας: Μια αθηρωματική πλάκα μπορεί να είναι ομοιογενής ή ετερογενής. Τα συστατικά στοιχεία μιας πλάκας μπορεί να είναι χαμηλής, μέτριας ή υψηλής ηχογένειας. Ο χαρακτηρισμός γίνεται συγκριτικά με την ηχογένεια του στερνοκλειδομαστοειδή μυ και του έξω χιτώνα της καρωτίδας. Ανάλογα με τα

προεξάρχοντα συστατικά μιας πλάκας διακρίνουμε τους εξής τύπους:

ΤΥΠΟΣ I	Ομοιογενείς υποηχογενείς
ΤΥΠΟΣ II	Κυρίαρχα υποηχογενείς με λιγότερο του 50% ηχογενείς περιοχές
ΤΥΠΟΣ III	Κυρίαρχα υπερηχογενείς με λιγότερο του 50% υποηχογενείς περιοχές.
ΤΥΠΟΣ IV	Ομοιογενείς υπερηχογενείς
ΤΥΠΟΣ V	Πλάκες αποστιτανωμένες με ακουστική σκιά χωρίς δυνατότητα να τις κατατάξουμε

Οι πλάκες τύπου I και II αναφέρονται και ως «μαλακές» πλάκες ενώ οι τύποι III, IV και V ως «σκληρές» πλάκες.

Αναφορικά με την μέτρηση του επί τοις εκατό **βαθμού στένωσης** που προκαλεί κάθε πλάκα, διακρίνονται δύο τεχνικές. Η πρώτη συνίσταται στην απ' ευθείας μέτρηση του βαθμού στένωσης και η δεύτερη στον έμμεσο προσδιορισμό του βαθμού στένωσης μέσω των διαταραχών στις ταχύτητες ροής που προκαλεί η στένωση. Η απ' ευθείας μέτρηση μπορεί να γίνει για οιοδήποτε βαθμό στένωσης αν και υπόκειται σε μειονεκτήματα που αφορούν την ποιότητα της εικόνας. Η δεύτερη μέθοδος περιορίζεται συνήθως σε μετρήσεις στενώσεων άνω του 50% επειδή σε μικρότερου βαθμού στενώσεις οι αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλούνται δεν είναι αρκετά έντονες. Στην παρούσα μελέτη, ανεξάρτητα του βαθμού στένωσης, χρησιμοποιήθηκαν και οι δυο μέθοδοι, ώστε να αποφύγουμε τυχόν διαγνωστικά λάθη. Το φάσμα ταχυτήτων που λαμβάνεται στη στενωτική περιοχή ή λίγο μετά από αυτή είναι η βάση για την εκτίμηση των στενώσεων στην έσω καρωτίδα αρτηρία. Σε κάθε στενωμένο αυλό μετρήθηκαν τέσσερις παράμετροι: 1) η κορυφαία συστολική ταχύτητα (*peak systolic velocity, PSV*), 2) η τελοδιαστολική ταχύτητα (*peak enddiastolic velocity, EDV*), 3) ο λόγος των συστολικών ταχυτήτων και 4) ο λόγος των τελοδιαστολικών ταχυτήτων. (Επειδή οι παράμετροι αυτές είναι η βάση κάθε Doppler εξέτασης ονομάζονται βασικές Doppler παράμετροι). Από τις τιμές των παραπάνω παραμέτρων και με βάση το πρότυπο που χρησιμοποιείται στην μελέτη ACSRS (**A**symptomatic, **C**arotid **S**tenosis and **R**isk of **S**troke) υπολογίστηκε η στένωση της έσω καρωτίδας:

Στένωση(%)	PSV	EDV	PSV _{ICA} / PSV _{CCA}
0-29	<100	<40	
30-49	110<PSV<130	<40	
50-59	>130	<40	<3,2
60-69	>130	40<EDV<110	3,2<PSV ratio<4
70-79	>210	110<EDV<140	>4
80-95	>210	>140	>4
96-99			
100			

PSV:Μέγιστη συστολική ταχύτητα σε cm/sec

EDV:Τελοδιαστολική ταχύτητα σε cm/sec

CCA:Κοινή καρωτίδα αρτηρία

ICA:Έσω καρωτίδα αρτηρία

9. Απεικονιστικός έλεγχος του εγκεφάλου - Ο προεγχειρητικός έλεγχος κάθε ασθενούς που συμμετείχε στην παρούσα μελέτη ολοκληρωνόταν με υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου. Κατά την διενέργεια της αξονικής τομογραφίας ελήφθησαν τομές ανά 5 χιλ.

10. Οδοντιατρική εξέταση

Κλινικές Μετρήσεις - Οι κλινικές μετρήσεις περιλάμβαναν μετρήσεις του βάθους θυλάκου (PPD), της απώλειας πρόσφυσης (CAL), και της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση (BOP). , Με βάση τις κλινικές αυτές μετρήσεις έγινε ο προσδιορισμός των ασθενών με περιοδοντίτιδα (≥ 4 δόντια με ≥ 1 θυλάκους με PPD ≥ 4 mm και CAL ≥ 3 mm) και υπολογίστηκε ο δείκτης έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια (PISA - periodontal inflamed surface area). Όλες οι μετρήσεις έγιναν με τη χρήση περιοδοντικής μύλης (UNC-15). Οι μετρήσεις έγιναν σε όλα τα δόντια, εκτός των φρονιμητών, και σε έξι θέσεις για κάθε δόντι: εγγύς-παρειάκ, μέσο-παρειάκ, άπω-παρειάκ, εγγύς-γλωσσικά, μέσο- γλωσσικά, άπω- γλωσσικά. Οι ορισμοί των μετρήσεων έχουν ως εξής: PPD μέτρηση στο πλησιέστερο χιλιοστό από το βάθος του θυλάκου-ουλοδοντικής σχισμής έως την παρυφή των ούλων, CAL μέτρηση στο πλησιέστερο χιλιοστό από το βάθος του θυλάκου-ουλοδοντικής σχισμής έως την αδαμαντινοστενική ένωση, BOP παρουσία ή όχι αιμορραγίας κατά την ανίχνευση.

Μικροβιολογικά Δείγματα - Η λήψη των μικροβιολογικών δειγμάτων έγινε με τη βοήθεια περιοδοντικών ξέστρων αφού πρώτα είχε απομακρυνθεί η υπερουλική πλάκα και τρυγία. Τα δείγματα, ένα από κάθε τεταρτημόριο, ελήφθησαν από την περιοχή με τη μεγαλύτερη CAL. Σε περίπτωση που ισοβαθμούσαν κάποιες περιοχές επιλεγόταν αυτή που εμφάνιζε BOP. Τα δείγματα τοποθετούνταν αμέσως σε αποστειρωμένα φιαλίδια των 1,5 ml (ένα δείγμα σε κάθε φιαλίδιο) που περιείχαν 100*l TE buffer (10mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH 7.6). Αμέσως μετά γινόταν προσθήκη 100*l 0,5 M NaOH. Τα δείγματα μεταφέρονταν στο Εργαστήριο Περιοδοντολογίας όπου αποθηκεύονταν στους -80°C μέχρι να ολοκληρωθεί η συλλογή όλων των δειγμάτων. Στη συνέχεια, θα αναλύθηκαν στο Εργαστήριο Περιοδοντολογίας με βάση το πρωτόκολλο της εργαστηριακής τεχνικής του DNA-DNA checkerboard hybridization. Τα μικρόβια που μελετήθηκαν ήταν τα ακόλουθα: *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *A. actinomycetemcomitans*, *E. corrodens*, *P. micros*, *V. parvula*, *C. ochracea*, *Str. intermedius*, *Str. sanguis*, *Str. oralis*.

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν με γενική αναισθησία. Θεωρήσαμε ότι αυτό το είδος αναισθησίας παρέχει ορισμένα σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως:

- Ασφαλής έλεγχος του αεραγωγού.
- Έλεγχος της TECO2 και της PaO2.
- Ελαττώνει τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου και
- Παραμερίζει το άγχος και την ανησυχία του ασθενούς.

Η διεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς περιλάμβανε την μηχανική παρακολούθηση του αναπνευστικού συστήματος με καπνογραφία, οξυμετρία και σπειρομετρία, μηχανική παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος με ΗΚΓ και μέτρηση άμεσης αρτηριακής πίεσης μέσω αρτηριακής γραμμής. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στο να διατηρηθεί η αρτηριακή πίεση στα προεγχειρητικά επίπεδα και κατά την διάρκεια του αποκλεισμού της καρωτίδας αύξησή της κατά 10-20% της προεγχειρητικής. Η αιτία του να διατηρεί κανείς την αρτηριακή πίεση στα προεγχειρητικά επίπεδα ή να την αυξάνει, βασίζεται σε τρεις λόγους: 1) Στη φυσιολογική μείωση της πίεσης διήθησης του εγκεφάλου σε περιοχές με αγγειοδιαστολή, 2) Στην αυξημένη ευπάθεια αυτών των περιοχών, στην μείωση της

αρτηριακής πίεσης εάν υπάρχει ενδοκρανιακό έμβολο ή εγκεφαλική νέκρωση και
 3) Στη διαταραχή της φυσιολογικής αυτορρύθμισης παρουσία πτητικών ή χρόνιας υπέρτασης.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Στο πλείστο των ασθενών η ενδαρτηριεκτομή της καρωτίδας πραγματοποιήθηκε με την κλασσική μέθοδο. Εναλλακτικά σε ορισμένους ασθενείς που παρουσίαζαν και σημαντικού βαθμού ελίκωση της πάσχουσας έσω καρωτίδας, εφαρμόστηκε η τεχνική της ανάστροφης ενδαρτηριεκτομής. Η κλασσική μέθοδος πραγματοποιείται ως εξής: Η κεφαλή του ασθενούς είναι στραμμένη στην αντίθετη πλευρά απ' αυτή της ενδαρτηριεκτομής και σε υπερέκταση. Η τομή γίνεται κατά μήκος του πρόσθιου χείλους του στερνοκλειδομαστοειδή μυός. Διανοίγεται το μυώδες πλάτυσμα και παρασκευάζονται τα καρωτιδικά αγγεία αφήνοντας την έσω σφραγίδα επί τα εκτός. Με απολίνωση και διαίρεση της προσωπικής φλέβας αποκαλύπτεται συνήθως ο καρωτιδικός βολβός. Μετά την παρασκευή και τον έλεγχο με ταινία της κοινής καρωτίδας, ακολουθεί η παρασκευή της έξω καρωτίδας η οποία αναγνωρίζεται από τον πρώτο της κλάδο, την άνω θυρεοειδική αρτηρία. Τέλος, παρασκευάζεται και ελέγχεται με ελαστική ταινία η έσω καρωτίδα. Κατά την διάρκεια της παρασκευής αναγνωρίζονται και προστατεύονται το πνευμονογαστρικό νεύρο, το υπογλώσσιο και η αγκύλη του. Μετά την χορήγηση 5000 IU ηπαρίνης IV, την διέλευση 3 mln και τον αποκλεισμό της έσω, κοινής και έξω καρωτίδας διενεργείται επιμήκης αρτηριοτομή στην κοινή καρωτίδα η οποία επεκτείνεται προς την έσω με την βοήθεια ψαλιδιού Pott. Ακολουθεί ενδαρτηριεκτομή. Στην παρούσα μελέτη η αφαίρεση της αθηρωματικής πλάκας έγινε με πολύ μεγάλη προσοχή έτσι ώστε αυτή να αφαιρεθεί στο σύνολό της *en block*. Μετά το πέρας της ενδαρτηριεκτομής η αρτηριοτομή από το ύψος της κοινής καρωτίδας μέχρι άλλοτε άλλο ύψος στην έσω καρωτίδα συγκλείσθηκε με τοποθέτηση συνθετικού ή φλεβικού εμβολώματος. Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε για 24 ώρες στο χειρουργικό τραύμα παροχέτευση κενού.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Μετά την αφαίρεση της αθηρωματικής πλάκας *en block* μεταφερόταν στο παθολογοανατομικό εργαστήριο όπου εκτλήθηκαν με διάλυμα φυσιολογικού ορού προκειμένου να απομακρυνθεί το αίμα από την επιφάνειά τους και εξετάσθηκαν

μακροσκοπικά, φωτογραφήθηκαν και τοποθετήθηκαν άμεσα σε διάλυμα 10% *buffer paraformaldehyde*. Οι πλάκες με έντονη επασβέσωση χρειάστηκαν απασβέσωση με διάλυμα 2.5% *nitric oxide* για 24 ώρες, προκειμένου να αποφευχθούν *artifacts* κατά την κοπή τους. Εγκάρσια *blocks* παραφίνης πάχους 4mm ετοιμάστηκαν από κάθε αθηρωματική πλάκα. Διαδοχικές εγκάρσιες τομές 4mm απόστασης ελήφθησαν από κάθε *blocks* και βάφτηκαν με *heamatoxylin and eosin (H-E)*. Εικόνες από τις εγκάρσιες τομές με χρώση H-E ελήφθησαν και χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της μορφολογίας των καρωτιδικών πλακών και ταξινομήθηκαν κατά *American Heart Association (Stary HC 2000)*. Στην συγκεκριμένη ταξινόμηση οι βλάβες ονομάζονται με λατινικούς αριθμούς που υποδηλώνουν τη συνήθη αλληλουχία εξέλιξης των βλαβών. Η αρχική βλάβη (τύπος I) περιέχει αθηρογόνο λιποπρωτεΐνη η οποία οδηγεί σε αύξηση των μακροφάγων και στο σχηματισμό διάσπαρτων αφρωδών κυττάρων. Όπως συμβαίνει και στις επακόλουθες βλάβες, οι αλλαγές είναι πιο εκσεσημασμένες σε θέσεις των αρτηριών με «προσαρμοστική» πάχυνση του έσω χιτώνα. Οι βλάβες τύπου II χαρακτηρίζονται από σιβάδες αφρωδών κυττάρων (τα οποία προέρχονται από τα μακροφάγα κύτταρα) καθώς και από λεία μυικά κύτταρα «φορτωμένα» με λιπίδια, και γενικά περιλαμβάνουν βλάβες οι οποίες αδρά χαρακτηρίζονται ως λιπώδεις ραβδώσεις. Ο τύπος III αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ των τύπων II και IV (αθήρωμα, βλάβη δυνητικά συμπτωματική). Ο τύπος III εκτός από κύτταρα με ενδοκυττάρια λιποσταγονίδια που συναντώνται στον τύπο II, περιλαμβάνει επίσης και διάσπαρτες συλλογές εξωκυττάρων λιπιδίων σταγόνων ή σωματιδίων, που διασπούν την συνοχή ορισμένων λείων κυττάρων του έσω χιτώνα. Αυτό το εξωκυττάριο λίπος είναι πρόδρομο ενός μεγαλύτερου εξωκυττάρου λιπώδους πυρήνα με δυνατότητα διάσπασης, ο οποίος χαρακτηρίζει τις βλάβες τύπου IV. Γύρω στην τέταρτη δεκαετία βλάβες που συνήθως έχουν λιπώδη πυρήνα ενδέχεται να περιέχουν παχιές στοιβάδες συνδετικού ιστού (βλάβη τύπου V) ή και σχισμές, αιμάτωμα ή θρόμβο (βλάβη τύπου VI). Ορισμένες βλάβες τύπου V είναι επασβεστωμένες (τύπος Vb) και αποτελούνται κυρίως από ινώδη συνδετικό ιστό και λίγες ή καθόλου συσσωρεύσεις λίπους και ασβεστίου (τύπος Vc). Πλάκες οι οποίες αναφέρονται ως «σταθερές» στην παρούσα μελέτη είναι του τύπου V κατά ΑΗΑ, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ινώδη συνδετικό ιστό με εξωκυττάρια συγκέντρωση λιποειδών και κολλαγόνου χωρίς καμία απόδειξη ρήξης του ενδοθηλίου. Αντίθετα ως «ασταθείς » πλάκες αναφέρονται οι

τύπου VI κατά ΑΗΑ, οι οποίες χαρακτηρίζονται από παρουσία έλκους (ρήξη – διάσπαση της ενδοθηλιακής επιφάνειας) ή εκείνες με πρόσφατη ενδοπλακική αιμορραγία η οποία συνίσταται σε διάχυτη παρουσία αίματος (διήθηση πολυμορφοπυρήνων και ανέπαφα ερυθρά αιμοσφαίρια) στο υπενδοθηλιακό διάστημα.

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Για την ανοσοιστοχημική ανάλυση επιλέχθηκαν τομές που περιλάμβαναν το κάλυμμα, τους ώμους και τη βάση της αθηρωματικής πλάκας από τη θέση της μέγιστης στένωσης και της παρακείμενες αυτής. Τα μακροφάγα ανιχνεύθηκαν με το αντίσωμα anti-CD68 (clone KP1, DAKO, dilution 1:100). **Ο ημιποσοτικός προσδιορισμός για CD68** ορίσθηκε ως βαθμός 1 (μικρές διάσπαρτες συναθροίσεις μακροφάγων) βαθμός 2 (περιοχές με μέση κυτταρική διήθηση) και βαθμός 3 (συρρέουσες κυτταροβριθείς περιοχές). Τομές από τα ίδια blocks βάφτηκαν για αξιολόγηση των λείων μυικών κυττάρων (ΛΜΚ) με αντίσωμα κατά της ακτίνης (anti- α -actin antibody/SMA, clone 1A4, DAKO, dilution 1:200). Έμφαση δόθηκε στην πυκνότητα και την πάχυνση των ΛΜΚ στις περιοχές του ιώδους καλύμματος και τους ώμους της αθηρωματικής πλάκας. Ημιποσοτική ανάλυση για τα **α -SMA** - ως βαθμός 1 (διάταξη λεπτών-αραιών ΛΜΚ) βαθμός 3 (δέσμες πεπαχυμένων-πυκνών ΛΜΚ) και βαθμός 2 (ενδιάμεσα ευρήματα).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ο έλεγχος κανονικότητας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το κριτήριο Shapiro-Wilk. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται με μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση όταν ακολουθούν την κανονική κατανομή και με διάμεσο όταν έχουν ασύμμετρη κατανομή. Οι ποιοτικές μεταβλητές με απόλυτη και σχετική συχνότητα. Η συσχέτιση μεταξύ 2 ποιοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε με το κριτήριο χ^2 . Η συσχέτιση μεταξύ συνεχών μεταβλητών και ποιοτικών με 2 κατηγορίες ελέγχθηκε με το κριτήριο Student's t-test και Mann-Whitney όταν η συνεχής μεταβλητή ακολουθούσε την κανονική κατανομή ή όχι, αντίστοιχα, ενώ η συσχέτιση μεταξύ συνεχών μεταβλητών και ποιοτικών με 3 κατηγορίες ελέγχθηκε με το κριτήριο one-way analysis of variance (ANOVA) και Kruskal-Wallis όταν η συνεχής μεταβλητή ακολουθούσε την κανονική κατανομή ή όχι, αντίστοιχα. Το πρόβλημα των

πολλαπλών ελέγχων ξεπεράστηκε πραγματοποιώντας διόρθωση κατά Bonferroni. Απλή λογαριθμική παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθούμε αν οι κλινικές μετρήσεις CAL, PD, BoP, PISA και η περιοδοντίτιδα ως ποιοτικό χαρακτηριστικό συσχετίζονται με την αστάθεια στην πλάκα όταν αυτή μετρήθηκε ως δύτιμο χαρακτηριστικό ενώ η απλή πολυωνυμική λογαριθμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε όταν η αστάθεια της πλάκας μετρήθηκε ως ποιοτικό χαρακτηριστικό με περισσότερες από 2 κατηγορίες. Πολλαπλή λογαριθμική και πολυωνυμική λογαριθμική παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί αν οι παραπάνω συσχετίσεις τροποποιούνται μετά από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται με ΣΛ (95% ΔΕ). Ως στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας 5%, ενώ επίπεδο σημαντικότητας μεταξύ 5% και 10% θεωρήθηκε ως οριακά στατιστικά σημαντικό. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την έκδοση 13 του προγράμματος SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

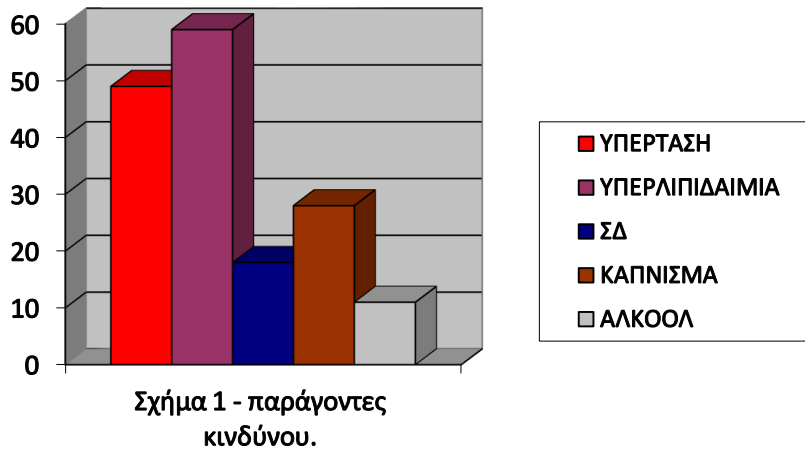
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.

Αρχικά συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη 112 ασθενείς, εκ των οποίων οι 32 κατά την πορεία εξαιρέθηκαν λόγω του ότι δεν πληρούσαν όλες τις προϋποθέσεις του πρωτοκόλλου μας, ενώ άλλοι 10 ασθενείς εξαιρέθηκαν διότι δεν έγινε παθανατομική ανάλυση της καρωτιδικής πλάκας. Τελικά, το υλικό στο οποίο βασίστηκε η εκπόνηση της παρούσης μελέτης συμπεριλαμβάνει 70 ασθενείς με στένωση καρωτίδας οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδαρτηριεκτομή της καρωτίδας κατά το χρονικό διάστημα από 2010-2013. Από τους ασθενείς αυτούς 51 ήταν άνδρες (ποσοστό 72,9 %) και 19 γυναίκες (ποσοστό 27,1 %). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 68,5 έτη.

Αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου 18 ασθενείς (ποσοστό 25,8 %) παρουσίαζαν σακχαρώδη διαβήτη, 49 είχαν υπερχοληστερολαιμία (ποσοστό 70 %), 28 ήταν καπνιστές (ποσοστό 40 %), και τέλος 59 ήταν υπέρτασικοί (ποσοστό 84,2 %). Οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1, σχήμα 1) :

Πίνακας 1: Φύλο, Ηλικία και Παράγοντες κινδύνου ασθενών

Φύλο	
Γυναίκες	19 (27,1 %)
Άνδρες	51 (72,9 %)
Υπέρταση	
Όχι	11 (15,7 %)
Ναι	59 (84,2 %)
Υπερλιπιδαιμία	
Όχι	21 (30 %)
Ναι	49 (70 %)
Σακχαρώδης διαβήτης	
Όχι	52 (74,2 %)
Ναι	18 (25,8 %)
Κατανάλωση αλκοόλ	
Όχι	59 (84,3 %)
Ναι	11 (15,7 %)
Κάπνισμα	
Όχι	42 (60 %)
Ναι	28 (40 %)
Ηλικία	68,5 ±8,7



Από το σύνολο των ασθενών οι 37 (ποσοστό 52,9 %) ήταν ασυμπτωματικοί με ποσοστό στένωσης της καρωτίδας από 70-99 % που αποτελούσε τυχαίο εύρημα παρακλινικού ελέγχου, ενώ 33 ασθενείς (ποσοστό 47,1 %) υπήρξαν συμπτωματικοί. Σε 19 ασθενείς (ποσοστό 27,1 %) η βλάβη ήταν στην αριστερή καρωτίδα ενώ στους υπόλοιπους 51 (ποσοστό 72,9 %) έπασχε η δεξιά καρωτίδα. (πίνακας 2, σχήμα 2)

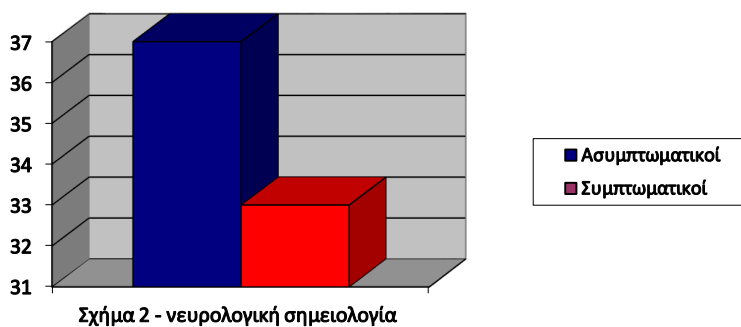
Πίνακας 2: Νευρολογική σημειολογία.

Καρωτίδα

Αριστερή	19 (27,1 %)
Δεξιά	51 (72,9 %)

Νευρολογική σημειολογία

Συμπτωματική	33 (47,1 %)
Ασυμπτωματική	37 (52,9 %)



Βάσει του υπερηχογραφικού ελέγχου προ του χειρουργείου οι ασθενείς με καρωτιδική πλάκα τύπου-I ήταν 16 (ποσοστό 22,8 %), με πλάκα τύπου -II 33 (ποσοστό 47,2 %), με πλάκα τύπου-III ήταν 15 (ποσοστό 21,5 %) και τέλος με πλάκα τύπου-IV 6 (ποσοστό 8,5 %). Επίσης με βάση την απεικόνιση της στην κλίμακα του γκρι (Grey Scale Median, GSM) 46 ασθενείς (ποσοστό 65,7 %) παρουσίαζαν καρωτιδική πλάκα με ηχογένεια <25 ενώ οι υπόλοιποι 24 ασθενείς (ποσοστό 34,3 %) είχαν πλάκα με ηχογένεια >25. (πίνακας 3, σχήμα 3)

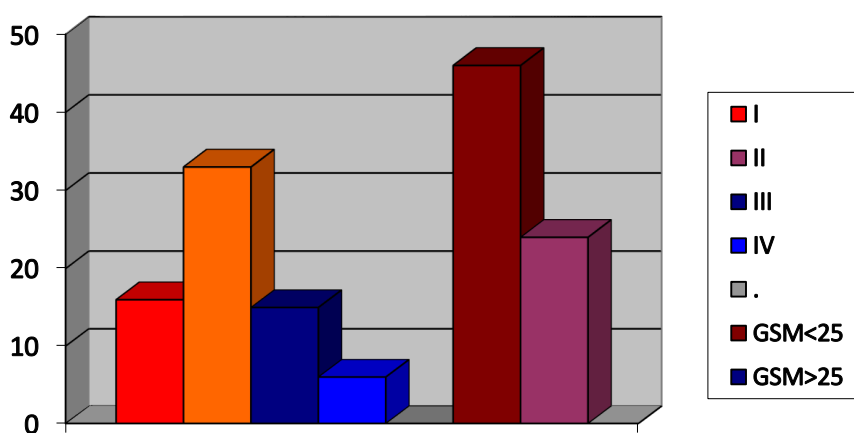
Πινάκας 3: Υπερηχογραφικά ευρήματα.

Τύπος καρωτιδικής πλάκας

I	16 (22,8 %)
II	33 (47,2 %)
III	15 (21,5 %)
IV	6 (8,5 %)

GSM

<25	46 (65,7 %)
>25	24 (34,3 %)



Σχήμα 3 - υπερηχογραφικά ευρήματα

Από την ανοσοϊστοχημική ανάλυση για το δείκτη CD68 με βαθμό 1 (μικρές διάσπαρτες συναθροίσεις μακροφάγων) βρέθηκαν 24 ασθενείς (ποσοστό 34,3 %), με βαθμό 2 (περιοχές με μέση κυτταρική διήθηση) 26 ασθενείς (ποσοστό 37,1 %) και τέλος με βαθμό 3 (συρρέουσες κυτταροβριθείς περιοχές) 20 ασθενείς (ποσοστό 28,6 %). Σε ότι αφορά τα λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ) με βαθμό 1 (διάταξη λεπτών-αραιών

ΛΜΚ) βρέθηκαν 32 ασθενείς (ποσοστό 45,7 %), με βαθμό 2 24 ασθενείς (ποσοστό 34,3 %), ενώ με βαθμό 3 (δέσμες πεπαχυμένων-πυκνών ΛΜΚ) 14 ασθενείς (ποσοστό 20 %). (πίνακας 4, σχήμα 4)

Πίνακας 4: Ανοσοιστολογικά ευρήματα.

CD68

Βαθμός 1 (μικρές διάσπαρτες συναθροίσεις μακροφάγων) 24 (34,3 %)

Βαθμός 2 (μέση κυτταρική διήθηση) 26 (37,1 %)

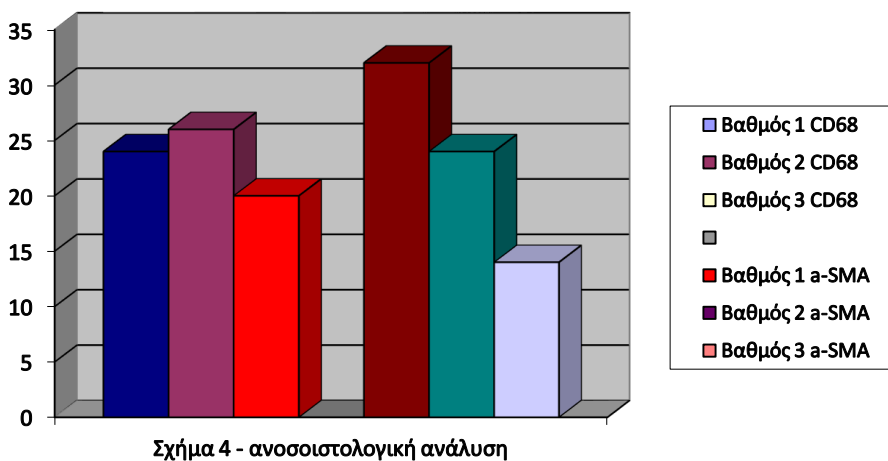
Βαθμός 3 (συρρέουσες κυτταροβριθείς περιοχές) 20 (28,6 %)

α -SMA

Βαθμός 1 (διάταξη λεπτών-αραιών ΛΜΚ) 32 (45,7 %)

Βαθμός 2 (ενδιάμεσα ευρήματα) 24 (34,3 %)

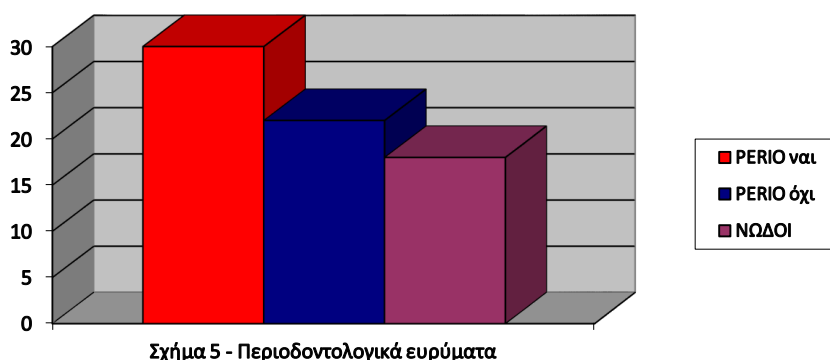
Βαθμός 3 (δέσμες πεπαχυμένων-πυκνών ΛΜΚ) 14 (20 %)



Από την περιοδοντολογική εξέταση, όπως ήδη αναφέρθηκε, έγιναν μετρήσεις του βάθους θυλάκου (PPD), της απώλειας πρόσφυσης (CAL) και της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση (BOP), ενώ βάσει αυτών έγινε και ο προσδιορισμός των ασθενών με περιοδοντίτιδα ($4 \geq$ θυλάκους με PPD ≥ 4 mm και CAL ≥ 3 mm), καθώς και του δείκτη έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια (PISA - periodontal inflamed surface area). (πίνακας 5, σχήμα 5)

Πίνακας 5: Περιοδοντολογικά ευρήματα.

PPD: (Βάθος θυλάκου)	
<4 mm	39 (55,7 %)
>4 mm	13 (18,6 %)
CAL: (Απώλεια πρόσφυση)	
<3 mm	13 (18,6 %)
>3 mm	39 (55,7 %)
PERIO1 ναι	30 (42,9 %)
PERIO1 όχι	22 (31,4 %)
ΝΩΔΟΙ	18 (25,7 %)



Έτσι με βάση τα παραπάνω ευρήματα έγιναν οι παρακάτω συσχετίσεις:

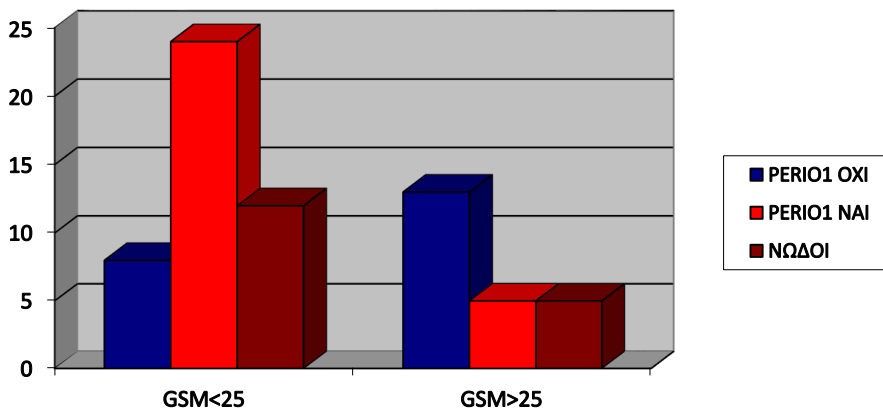
1. Οι δείκτες περιοδοντίτιδας και ηχογένειας της καρωτιδικής πλάκας βάσει του GSM.

Πίνακας 6α – Δείκτες περιοδοντίτιδας και GSM

	GSM=0 N=32	GSM=1 N=18	p-value
PD	3,8 ± 0,8	2,5 ± 0,7	<0,001
CAL	4,9 ± 1,5	3,1 ± 1,1	<0,001*
BoP	62,7 ± 33,8	29,9 ± 30,8	0,001*
PISA	656,40 ± 556,29	301,55 ± 483,29	0,009*
PERIO1			
Όχι	8 (18,2%)	13 (56,5%)	0,004
Ναι	24 (54,5%)	5 (21,7%)	
Νωδοί ασθενείς	12 (27,3%)	5 (21,7%)	
PERIO1			
Όχι	8 (40%)	13 (72,2%)	0,046
Νωδοί ασθενείς	12 (60%)	5 (27,8%)	
PERIO1			
Ναι	24 (66,7%)	5 (50,0%)	0,334
Νωδοί ασθενείς	12 (33,3 %)	5 (50,0%)	
PERIO1			
Όχι	8 (25%)	13 (72,2%)	0,001
Ναι	24 (75%)	5 (27,8%)	

χρήση Mann-Whitney

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6α σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα χαμηλής ηχογένειας GSM<25, όλοι οι δείκτες περιοδοντίτιδας είναι αυξημένοι και πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος βάθους θυλάκου είναι $3,8 \pm 0,8$ mm σε αντίθεση με τους ασθενείς με καρωτιδική πλάκα με GSM>25 όπου ο μέσος όρος βάθους θυλάκου είναι $2,5 \pm 0,7$ mm. Επίσης το ίδιο συμβαίνει και με απώλεια πρόσφυσης όπου σε ασθενείς με GSM<25 ο μέσος όρος απώλειας πρόσφυσης είναι $4,9 \pm 1,5$ mm σε αντίθεση με αυτούς με GSM πλάκας >25 όπου ο μέσος όρος είναι $3,1 \pm 1,1$ mm. Σε ότι αφορά την αιμορραγία κατά την ανίχνευση (BOP) και αυτός ο δείκτης έχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε πλάκες με GSM<25 είναι $62,7 \pm 33,8\%$ ενώ σε πλάκες με GSM>25 είναι $29,9 \pm 30,8\%$. Η συσχέτιση του δείκτη έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια (PISA - periodontal inflamed surface area) σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα με GSM<25 είναι $656,40 \pm 556,29$ ενώ σε αυτούς με GSM>25 είναι $301,55 \pm 483,29$. Τέλος, κατά τη συσχέτιση ασθενών με περιοδοντίτιδα, ασθενών χωρίς περιοδοντίτιδα και νωδών ασθενών φαίνεται ότι ασθενείς με περιοδοντίτιδα και νωδοί ασθενείς έχουν πιο συχνά πλάκες με GSM<25, σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς περιοδοντίτιδα οι οποίοι έχουν πιο συχνά πλάκες με GSM>25.



Σχήμα 6 – Συσχέτιση παρουσίας ή όχι περιοδοντίτιδας και νωδών ασθενών με την ηχογένεια της πλάκας βάση GSM.

Επίσης, όπως φαίνεται και στον πίνακα 6β, η συσχέτιση των δεικτών περιοδοντίτιδας και του GSM διατηρείται και κατά τη διόρθωση μετά από έλεγχο

για φύλο, ηλικία, κάπνισμα, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ, κατανάλωση αλκοόλ, συμπτωματολογία και τον αριθμό των δοντιών.

Πίνακας 6b - Συσχέτιση των δεικτών περιοδοντίτιδας με GSM. Αποτελέσματα από απλή και πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση

	Αδρός ΣΔ (95% ΔΕ)	p-value	Διορθωμένος ΣΔ (95% ΔΕ)	p-value
PD	0,11 (0,03 – 0,36)	<0,001	0,06 (0,009 – 0,381)	0,003
CAL	0,29 (0,14 – 0,60)	0,001	0,25 (0,09 – 0,69)	0,008
BoP	0,97 (0,95 – 0,99)	0,004	0,97 (0,95 – 0,99)	0,027
PISA	0,999 (0,998 – 1,000)	0,091	0,997 (0,995 – 1,00)*	0,016
PERIO1				
Όχι	Ref.	-	Ref.	-
Ναι	0,13 (0,04 – 0,47)	0,002	0,07 (0,013 – 0,38)	0,002
Νωδοί ασθενείς	0,26 (0,07 – 1,00)	0,051	0,21 (0,036 – 1,20)	0,080
PERIO1				
Όχι	Ref.	-	Ref.	-
Ναι	0,128 (0,035 – 0,473)	0,002	0,02 (0,002 – 0,268)	0,003

Άρα βάσει των παραπάνω η ασιάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση το GSM, σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PPD, CAL, BoP, PISA και με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1).

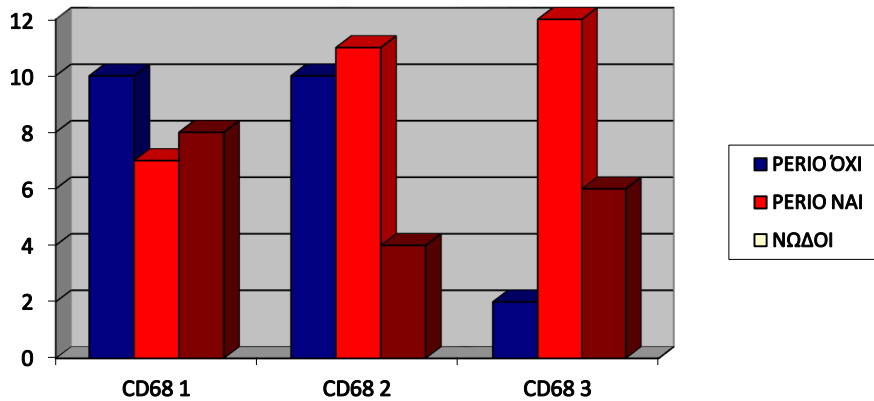
2. Δείκτες περιοδοντίτιδας και δείκτης φλεγμονής των μακροφάγων CD68.

Πίνακας 7a – Δείκτες περιοδοντίτιδας και CD68

	CD68 =1 N = 17	CD68 =2 N = 21	CD68 =3 N=14	p-value
PD	2,76 ± 0,82	3,18 ± 0,88	4,06 ± 0,88	0,001
CAL	3,51 ± 1,36	3,82 ± 1,13	5,61 ± 1,71	<0,001*
BoP	39,57 ± 33,73	40,76 ± 28,44	77,76 ± 34,67	0,004*
PISA	351,65 ± 336,71	578,04 ± 656,80	684,35 ± 535,80	0,262*
PERIO1				
Όχι	10 (40,0%)	10 (40,0%)	2 (10,0%)	0,084
Ναι	7 (28,0%)	11 (44,0%)	12 (60,0%)	
Νωδοί ασθενείς	8 (32,0%)	4 (16,0%)	6 (30,0%)	
PERIO1				
Όχι	10 (55,6%)	10 (71,4%)	2 (25,0%)	0,109
Νωδοί ασθενείς	8 (44,4%)	4 (28,6%)	6 (75,0%)	
PERIO1				
Ναι	7 (46,7%)	11 (73,3%)	12 (66,7%)	0,288
Νωδοί ασθενείς	8 (53,3%)	4 (26,7%)	6 (33,3%)	
PERIO1				
Όχι	10 (58,8%)	10 (47,6%)	2 (14,3%)	0,036
Ναι	7 (41,2%)	11 (52,4%)	12 (85,7%)	

Τα αποτελέσματα της συσχέτισης των δεικτών περιοδοντίτιδας και του CD68 είναι αποτυπωμένα στο πινάκα 7. Έτσι, κάθε δείκτης συσχετίστηκε με βαθμό έκφρασης του CD68 από την ανοσοϊστοχημική ανάλυση και συγκεκριμένα με βαθμός 1

(μικρές διάσπαρτες συναθροίσεις μακροφάγων), βαθμός 2 (περιοχές με μέση κυτταρική διήθηση) και τέλος βαθμός 3 (συρρέουσες κυτταροβριθείς περιοχές). Όπως φαίνεται ο μέσος όρος βάθους θυλάκου είναι $4,06 \pm 0,88\text{mm}$ σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα βαθμού 3 CD68, $3,18 \pm 0,88\text{mm}$ για βαθμού 2 και $2,76 \pm 0,82\text{mm}$ για βαθμού 1. Αυτό σημαίνει ότι όσο πιο μεγάλη είναι η συγκέντρωση των μακροφάγων στην καρωτιδική πλάκα τόσο μεγαλύτερο το βάθος θυλάκου στους ασθενείς αυτούς. Το ίδιο συμβαίνει και με την απώλεια πρόσφυσης όπου σε καρωτιδικές πλάκες με βαθμό 3 το βάθος θυλάκου έχει σημαντικά μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με πλάκες με βαθμό 2 και 1 και πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος απώλεια πρόσφυσης σε πλάκες βαθμού 3 είναι $5,61 \pm 1,71\text{mm}$, $3,82 \pm 1,13\text{mm}$ σε βαθμού 2 και $3,51 \pm 1,36$ σε βαθμό 1. Και η αιμορραγία κατά την ανίχνευση (BOP) έχει την ίδια συμπεριφορά όπου σε πλάκες με βαθμό 3 είναι $77,76 \pm 34,67\%$, σε πλάκες βαθμού 2 έχει μέσο όρο $40,76 \pm 28,44\%$ και $39,57 \pm 33,73\%$ σε πλάκες με βαθμό 1 για CD68. Η συσχέτιση του δείκτη έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια (PISA - periodontal inflamed surface area) σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα με βαθμού 3- είναι $684,35 \pm 535,80$, $578,04 \pm 656,80$ σε πλάκες βαθμού 2 και $351,65 \pm 336,71$ σε πλάκες βαθμού 1. Τέλος, κατά ~~την~~ συσχέτιση ασθενών με ~~παρουσία~~ περιοδοντίτιδας, ασθενών ~~με μη παρουσία χωρίς~~ περιοδοντίτιδας και νωδών ασθενών φαίνεται ότι η περιοδοντίτιδα και οι νωδοί ασθενείς ~~έχουν είναι~~ πιο συχνά ~~είναι~~ πλάκες με βαθμό 3 CD68 σε αντίθεση με ~~τους ασθενείς χωρίς την απουσία της~~ περιοδοντίτιδας ~~οι~~ οποία έχουν πιο είναι πιο συχνά ~~είναι~~ πλάκες βαθμού 1. (σχήμα 7)



Σχήμα 7 – Συσχέτιση παρουσίας η όχι περιοδοντίτιδας και νωδών ασθενών με τον βαθμό συγκέντρωσης μικροφάγων.

Επίσης, όπως φαίνεται και στον πίνακα 7β, η συσχέτιση των δεικτών περιοδοντίτιδας και του CD68 διατηρείται και κατά τη διόρθωση μετά από έλεγχο για φύλο, ηλικία, κάπνισμα, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ, κατανάλωση αλκοόλ, συμπτωματολογία και τον αριθμό των δοντιών.

Πίνακας 7b - Συσχέτιση των δεικτών περιοδοντίτιδας με CD68. Αποτελέσματα από απλή και πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση

Dependent	Independent	Αδρός ΣΔ (95% ΔΕ)	p-value	Διορθωμένος ΣΔ	p-value
CD68 2 vs 1	PD	1,87 (0,81 – 4,27)	0,138	1,11 (0,42 – 3,00)	0,824
CD68 3 vs 1	PD	5,49 (1,95 – 15,40)	0,001	3,48 (1,05 – 11,41)	0,040
CD68 2 vs 1	CAL	1,28 (0,72 – 2,27)	0,403	0,90 (0,43 – 1,88)	0,783
CD68 3 vs 1	CAL	3,35 (1,52 – 7,34)	0,003	3,25 (1,13 – 9,35)	0,028
CD68 2 vs 1	BoP	1,00 (0,98 – 1,02)	0,908	0,98 (0,96 – 1,01)	0,281
CD68 3 vs 1	BoP	1,04 (1,01 – 1,06)	0,005	1,04 (1,00 – 1,08)	0,020
CD68 2 vs 1	PISA	1,00 (0,99 – 1,001)	0,091	1,00 (0,99 – 1,002)	0,455
CD68 3 vs 1	PISA	1,00 (0,99 – 1,001)	0,108	1,003 (1,00 – 1,006)	0,028
PERIO1					
CD68 2 vs 1	Όχι	Ref	-	Ref	-
	Ναι	1,57 (0,43 – 5,71)	0,493	1,26 (0,29 – 5,51)	-
	Νωδοί	0,5 (0,11 – 2,221)	0,361	0,23 (0,03 – 1,44)	-
PERIO1					
CD68 3 vs 1	Όχι	Ref	-	Ref	-
	Ναι	8,57 (1,44 – 50,90)	0,018	17,29 (1,77 – 169,29)	0,014
	Νωδοί	3,75 (0,59 – 23,87)	0,162	3,19 (0,26 – 39,63)	0,367

Η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση το CD-68, σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PD, CAL, BoP, και με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1)

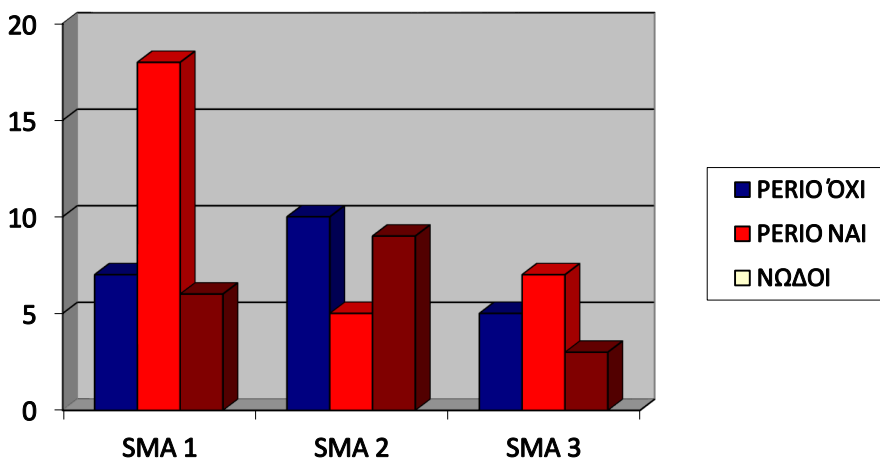
3. Οι δείκτες περιοδοντίτιδας και των ΛΜΚ.

Πίνακας 8α - Δείκτες περιοδοντίτιδας και SMA

	SMA =1 N = 25	SMA =2 N = 15	SMA =3 N=12	p-value
PD	3,9 ± 1,0	2,78 ± 0,52	2,62 ± 0,67	<0,001
CAL	4,97 ± 1,82	3,70 ± 1,00	3,22 ± 0,89	0,001*
BoP	64,49 ± 33,32	29,97 ± 27,78	46,30 ± 37,59	0,009*
PISA	661,84 ± 514,99	247,33 ± 309,97	620,17 ± 717,06	0,006*
PERIO1				
Όχι	7 (22,6%)	10 (41,7%)	5 (33,3%)	0,091
Ναι	18 (58,1%)	5 (20,8%)	7 (46,7%)	
Νοδοί ασθενείς	6 (19,4%)	9 (37,5%)	3 (20,0%)	
PERIO1				
Όχι	7 (53,8%)	10 (52,6%)	5 (62,5%)	0,891
Νοδοί ασθενείς	6 (46,2%)	9 (47,4%)	3 (37,5%)	
PERIO1				
Ναι	18 (75,0%)	5 (35,7%)	7 (70,0%)	0,047
Νοδοί ασθενείς	6 (25,0%)	9 (64,3%)	3 (30,0%)	
PERIO1				
Όχι	7 (28,0%)	10 (66,7%)	5 (41,7%)	0,057
Ναι	18 (72,0%)	5 (33,3%)	7 (58,3%)	

Στον πίνακα 8α περιγράφονται αποτελέσματα της συσχέτισης των δεικτών περιοδοντίτιδας και των SMA. Κάθε δείκτης συσχετίζεται με τον βαθμό συγκέντρωσης των SMA από την ανοσοϊστοχημική ανάλυση και συγκεκριμένα η με ημιποσοτική ανάλυση ως βαθμός 1 (διάταξη λεπτών-αραιών ΛΜΚ) βαθμός 3 (δέσμες πεπαχυμένων-πυκνών ΛΜΚ) και βαθμός 2 (ενδιάμεσα ευρήματα). Όπως φαίνεται ο μέσος όρος βάθους θυλάκου είναι 3,9 ± 1,0mm σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα βαθμού 1 SMA, 2,78 ± 0,52mm για βαθμού 2 και 2,62 ± 0,67mm για βαθμού 3. Κατά συνέπεια όσο πιο μικρή είναι η συγκέντρωση των ΛΜΚ στην καρωτιδική πλάκα τόσο πιο μεγάλο το βάθος θυλάκου στους ασθενείς αυτούς. Το ίδιο συμβαίνει και με την απώλεια πρόσφυσης όπου σε καρωτιδικές πλάκες με βαθμό 1 SMA έχει σημαντικά μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με πλάκες με βαθμό 2 και 3 και πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης σε πλάκες βαθμού 1 είναι 64,49 ± 33,32%, σε πλάκες βαθμού 2 έχει μέσο όρο 29,97 ± 27,78% και 46,30 ± 37,59% σε πλάκες με βαθμό 3 SMA. Η συσχέτιση του δείκτη έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια (PISA - periodontal inflamed surface area) σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα με βαθμό 1 SMA είναι 661,84 ± 514,99, 247,33 ± 309,97 σε πλάκες

βαθμού 2 και $620,17 \pm 717,06$ σε πλάκες βαθμού 3 SMA. Τέλος, κατά τη συσχέτιση ασθενών με ~~παρουσία~~ περιοδοντίτιδας, ασθενών χωρίς περιοδοντίτιδα και νωδών ασθενών φαίνεται ότι οι ασθενείς με περιοδοντίτιδα και οι νωδοί ασθενείς ~~έχουν~~ ~~είναι~~ πιο συχνά ~~είναι~~ σε πλάκες με βαθμό 1 SMA σε αντίθεση με ~~τους ασθενείς χωρίς την~~ ~~απουσία της~~ περιοδοντίτιδας ~~οι~~ ~~οποία~~ ~~έχουν~~ ~~είναι~~ πιο συχνά ~~είναι~~ σε πλάκες βαθμού 3 SMA. (σχήμα 8)



Σχήμα 8 – Συσχέτιση παρουσίας η όχι περιοδοντίτιδας και νωδών ασθενών με τον βαθμό συγκέντρωσης ΛΜΚ (α-SMA).

Επίσης, όπως φαίνεται και στον πίνακα 8β, η συσχέτιση των δεικτών περιοδοντίτιδας και των ΛΜΚ διατηρείται και κατά τη διόρθωση μετά από έλεγχο για φύλο, ηλικία, κάπνισμα, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ, κατανάλωση αλκοόλ, συμπτωματολογία και τον αριθμό των δοντιών.

Πίνακας 8b - Συσχέτιση των δεικτών περιοδοντίτιδας με SMA. Αποτελέσματα από απλή και πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση

Dependent	Independent	Αδρός ΣΛ (95% ΔΕ)	p-value	Διορθωμένος ΣΛ	p-value
SMA 2 vs 1	PD	0,21 (0,08 – 0,56)	0,002	0,11 (0,02 – 0,56)	0,008
SMA 3 vs 1	PD	0,15 (0,04 – 0,47)	0,001	0,16 (0,02 – 1,06)	0,057
SMA 2 vs 1	CAL	0,49 (0,27 – 0,90)	0,022	0,37 (0,15 – 0,91)	0,031
SMA 3 vs 1	CAL	0,33 (0,16 – 0,70)	0,004	0,42 (0,13 – 1,40)	0,159
SMA 2 vs 1	BoP	0,97 (0,94 – 0,99)	0,006	0,97 (0,95 – 1,00)	0,053
SMA 3 vs 1	BoP	0,98 (0,96 – 1,00)	0,144	1,00 (0,97 – 1,04)	0,853
SMA 2 vs 1	PISA	0,997 (0,995 – 0,999)	0,013	0,997 (0,995 – 1,00)	0,050
SMA 3 vs 1	PISA	0,999 (0,998 – 1,000)	0,836	0,999 (0,997 – 1,00)	0,556
PERIO1					
SMA 2 vs 1	Όχι	Ref	-	Ref	-
	Ναι	0,19 (0,05 – 0,77)	0,020	0,19 (0,04 – 0,81)	0,025
	Νωδοί	1,05 (0,25 – 4,31)	0,946	1,27 (0,24 – 6,62)	0,776
PERIO1					
SMA 3 vs 1	Όχι	Ref	-	Ref	-
	Ναι	0,54 (0,13 – 2,30)	0,409	0,57 (0,11 – 3,08)	0,516
	Νωδοί	0,70 (0,12 – 4,23)	0,698	0,66 (0,07 – 6,26)	0,721

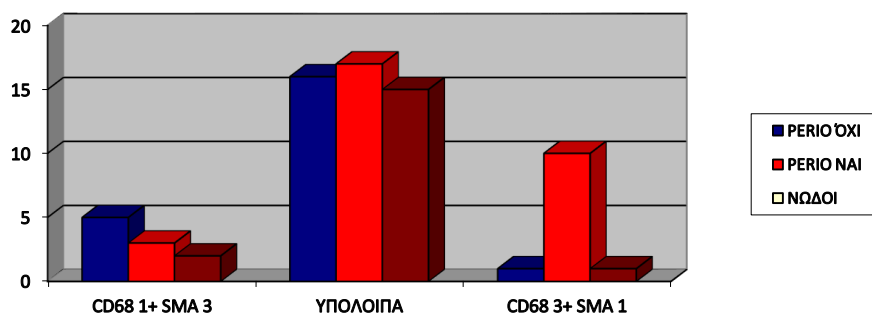
Σύμφωνα με τα παραπάνω, η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση το SMA, σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PD, CAL, BoP, PISA., PESA. Οριακά δεν σχετίζεται με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1) ($p=0,057$).

4. Δείκτες περιοδοντίτιδας σε πλάκες με μεγαλύτερο βαθμό συγκέντρωσης μικροφάγων και λιγότερο λείων μυϊκών κυττάρων (δείκτες φλεγμονής υψηλοί – ευάλωτες πλάκες) και αντίθετα.

Πίνακας 9 – Δείκτες περιοδοντίτιδας και CD68/SMA

	Combo CD68 & SMA (1/3) N = 8	Combo CD68 & SMA (υπόλοιπα) N = 33	Combo CD68 & SMA (3/1) N=11	p-value
PD	2,39 ± 0,48	3,13 ± 0,85	4,37 ± 0,70	<0,001
CAL	3,09 ± 0,77	3,90 ± 1,25	5,90 ± 1,83	<0,001*
BoP	41,98 ± 35,21	39,70 ± 31,29	88,33 ± 20,62	<0,001*
PISA	297,50 ± 301,64	323,88 ± 524,35	764,75 ± 536,84	0,008*
PERIO1				
Όχι	5 (50,0%)	16 (33,3%)	1 (8,3%)	0,028
Ναι	3 (30,0%)	17 (35,4%)	10 (83,3%)	
Νωδοί ασθενείς	2 (20,0%)	15 (31,3%)	1 (8,3%)	
PERIO1				
Όχι	5 (71,4%)	16 (51,6%)	1 (50,0%)	0,629
Νωδοί ασθενείς	2 (28,6%)	15 (48,4%)	1 (50,0%)	
PERIO1				
Ναι	3 (60,0%)	17 (53,1%)	10 (90,9%)	0,082
Νωδοί ασθενείς	2 (40,0%)	15 (46,9%)	1 (9,1%)	
PERIO1				
Όχι	5 (62,5%)	16 (48,5%)	1 (9,1%)	0,033
Ναι	3 (37,5%)	17 (51,5%)	10 (90,9%)	

Τα παραπάνω αποτελέσματα συσχέτισης των δεικτών περιοδοντίτιδας και των πλακών με μεγαλύτερο βαθμό δεικτών φλεγμονής, δηλαδή βαθμό 3_CD68 και βαθμό 1_SMA, αποδεικνύουν την συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με την ευάλωτη πλάκα. Πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος βάθους θυλάκου είναι $4,37 \pm 0,70\text{mm}$ σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα βαθμού 3_CD68 και 1_SMA, $2,39 \pm 0,48\text{mm}$ σε πλάκες με μικρού βαθμού δεικτών φλεγμονής δηλαδή ο συνδυασμός βαθμού 1_CD68 και 3_SMA, ενώ ο μέσος όρος βάθους θυλάκου για το υπόλοιπο των πλακών είναι $3,13 \pm 0,85\text{mm}$. Η απώλεια πρόσφυσης σε καρωτιδικές πλάκες με βαθμό 3_CD68 και βαθμό 1_SMA έχει σημαντικά μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με πλάκες με βαθμό 1_CD68 και βαθμό 3_SMA και πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος απώλεια πρόσφυσης στην πρώτη ομάδα είναι $5,90 \pm 1,83\text{mm}$ ενώ για την δεύτερη ομάδα είναι $3,09 \pm 0,77\text{mm}$. Το ίδιο συμβαίνει και με την αιμορραγία κατά την ανίχνευση (BOP) όπου σε πλάκες με βαθμό 3_CD68 και 1_SMA είναι $88,33 \pm 20,62\text{mm}$ ενώ σε πλάκες με βαθμό δεικτών φλεγμονής 1_CD68 και 3_SMA είναι $41,98 \pm 35,21\text{mm}$. Η συσχέτιση του Q δείκτη έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια (PISA - periodontal inflamed surface area) σε ασθενείς με καρωτιδική πλάκα με βαθμό 3_CD68 και 1_SMA είναι $764,75 \pm 536,84$ ενώ σε αυτούς με δείκτη 1_CD68 και 3_SMA είναι $297,50 \pm 301,64$. Τέλος, κατά την συσχέτιση ασθενών με παρουσία περιοδοντίτιδας, ασθενών με μη παρουσία χωρίς περιοδοντίτιδας και υγιών ασθενών φαίνεται ότι οι ασθενείς με περιοδοντίτιδα έχουν είναι πιο συχνά σε πλάκες με βαθμό 3_CD68 και 1_SMA σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς την απουσία της περιοδοντίτιδας οι οποίοι έχουν είναι πιο συχνά σε πλάκες βαθμού 1_CD68 και 3_SMA. (σχήμα 9)



Σχήμα 9 – Συσχέτιση παρουσίας πλακών μεγάλου βαθμού φλεγμονής CD68 3 +SMA 1 και περιοδοντίτιδας.

Άρα η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση τον συνδυασμό CD-68 και SMA (πολλά CD-68 και λίγα SMA σε σχέση με λίγα CD-68 και πολλά SMA), σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PD, CAL, BoP, PISA και με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αθηροσκλήρωση είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας στον δυτικό κόσμο. Παρά τις προόδους στη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου, κάθε χρόνο περίπου 12 εκατομμύρια ασθενείς πεθαίνουν ανά τον κόσμο και αυτό οφείλεται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Άρα είναι αυτονόητο, πως ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου και των βιολογικών δεικτών με ισχυρή προγνωστική και διαγνωστική αξία για την πρόληψη των κλινικών εκδηλώσεων της αθηροσκλήρωσης, αποτελεί ζήτημα ζωτικής σημασίας. (165)

Οι απεικονιστικές τεχνικές για την ανίχνευση της ευάλωτης πλάκας in vivo επιτρέπουν την απεικόνιση των δομικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας και είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών των ευάλωτων πλάκων in vivo και εν συνεχεία την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης. Οι τεχνικές αυτές είτε αξιολογούν μορφολογικά χαρακτηριστικά των πλακών ή λειτουργικές ιδιότητες όπως η πίεση της ινώδους κάψας (Ελαστογραφία) ή την διήθηση μακροφάγων (μοριακή απεικόνιση). Τη σημαντικότερη των απεικονιστικών τεχνικών αποτελεί το Duplex υπερηχογράφημα, το οποίο παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος της βλάβης, το βαθμό της απόφραξης στην περιοχή της βλάβης και το πάχος του έξω και μέσου χιτώνα. Επιπλέον, η τεχνική αυτή είναι σε θέση να ανιχνεύσει το μέγεθος του πυρήνα βάσει της ηχογένειας της πλάκας: υπέρηχο ομοιογενείς πλάκες είναι πιο ιώδεις, από τις υποηχητικές πλάκες που συνδέονται με ένα μεγάλο λιπίδιο πυρήνα. Όπως προαναφέρθηκε η σύσταση της πλάκας των συμπτωματικών ασθενών διαφέρει σημαντικά από εκείνη των ασυμπτωματικών, περιέχοντας περισσότερο λιπίδια και χοληστερόλη και λιγότερο κολλαγόνο και ασβέστιο. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά που θεωρείται ότι έχουν ιδιαίτερη σημασία χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες όπως το μέγεθος της πλάκας και η στένωση που προκαλεί, η διαμόρφωση της επιφάνειας της πλάκας (ομαλή, τραχεία ή εξελκωμένη) και η ιστολογική σύσταση αυτής (περιεκτικότητα σε λιπίδια, ιώδη στοιχεία και ασβέστιο, ενδοπλακική αιμορραγία). Η υψηλής ανάλυσης υπερηχοτομογραφία επιτρέπει την μορφολογική απεικόνιση των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας των καρωτίδων, τα οποία έχουν βρεθεί να συσχετίζονται ικανοποιητικά με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά από ενδαρτηριακτομηθέντες πλάκες

και υλικό νεκροτομών. Έτσι ανακοινώθηκε ικανός αριθμός μελετών που συσχετίζει τον χαρακτήρα της αθηρωματικής πλάκας όσον αφορά την ηχογένεια, τόσο με τα συμπτώματα του ασθενούς όσο και με την παρουσία εμφράκτων στην υπολογιστική τομογραφία (CT) εγκεφάλου. Η ετερογενής πλάκα θεωρείται ασταθής διότι σχετίζεται με την ανάπτυξη εγκεφαλικών επεισοδίων. Πολλές μελέτες συσχέτισαν την πυκνότητα της πλάκας βάση της κλίμακας του γκρι με τον κίνδυνο απόσπασης μικροεμβόλων κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής της έσω καρωτίδας. Η ICAROS είναι μία από αυτές τις μελέτες και περιλάμβανε 418 περιστατικά από 11 κέντρα, απέδειξε ότι πλάκες με τιμή GSM<25 σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό νευρολογικών επιπλοκών κατά την αγγειοπλαστική, σε τέτοιο βαθμό που δεν συστήνεται η ενδοαυλική τους αντιμετώπιση. Πλάκες με τιμή GSM μεταξύ 25 και 50 θεωρούνται περισσότερο ασφαλείς, αλλά η αντιμετώπιση συστήνεται με χρήση συσκευών προστασίας του εγκεφάλου. Τέλος πλάκες με GSM>50 μπορούν να αντιμετωπιστούν χωρίς τη χρήση συσκευών προστασίας. Σε μια άλλη μελέτη από τον Salem και τους συνεργάτες του επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ομάδα ασθενών με πρόσφατο εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο που υποβλήθηκαν σε CEA, είχαν πλάκες με μεγάλο λιπιδικό πυρήνα και χαμηλό GSM. (166-178)

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες ασχολήθηκαν με τον προσδιορισμό των δεικτών φλεγμονής και τη συσχέτιση τους με την ευάλωτη πλάκα και κατ' επέκταση με την αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όπως προαναφέρθηκε στους δείκτες φλεγμονής ανήκουν κατά κύριο λόγο τα μακροφάγα ο προσδιορισμός των οποίων γίνεται ανοσοϊστοχημικά με το δείκτη CD68, τα ενδοθηλιακά κύτταρα που αποτελούν κριτήριο νεοαγγείωσης και φλεγμονής και ο προσδιορισμός τους γίνεται με το δείκτη CD31, τα μαστοκύτταρα στα οποία προσδιορίζονται με την tryptase, τα T- λεμφοκύτταρα τα οποία προσδιορίζονται με το δείκτη CD3 και ο αριθμός των λείων μυϊκών κυττάρων (SMCs). Ο Davies et al μελέτησαν 155 πλάκες από τοίχωμα κοιλιακής αορτής και το συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως στις πλάκες με εξέλκωση και τοιχωματικό υπήρξε υπεροχή των μακροφάγων με μειωμένο αριθμό λείων μυϊκών κυττάρων στην ινώδη κάψα. Σε μια άλλη μελέτη από τον Jander et al μελετήθηκαν 37 καρωτιδικές πλάκες, ανοσοκυττοχημικώς για τα μακροφάγα (CD68) και T λεμφοκύτταρα (CD3) και εν συνεχεία ποσοτικοποίηση αυτών. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν ότι πλάκες με μεγαλύτερη συγκέντρωση μακροφάγων και T λεμφοκυττάρων ήταν μεγαλύτερη σε πρόσφατα

συμπτωματικούς ασθενείς από ότι σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Ο Marzullo με τους συνεργάτες εξέτασαν καρωτιδικές πλάκες από 63 διαδοχικούς ασθενείς και όλα τα δείγματα εξετάστηκαν με ανοσοϊστοχημεία για την παρουσία ενδοθηλιακού δείκτη CD31, δείκτη μακροφάγων CD68 και την τρυπτάση δείκτη μαστοκυττάρων. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα μακροφάγα και μαστοκύτταρα αποτελούν δείκτες αστάθειας της καρωτιδική πλάκας. Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα κατέληξαν και ο Bassiouny με τους συνεργάτες του, οι οποίοι μελέτησαν 59 συμπτωματικές και 40 ασυμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες. Πληθώρα άλλων μελετών κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα, ότι ο αυξημένος αριθμός των φλεγμονοδών κυττάρων και ο μειωμένος αριθμός των λείων μυϊκών κυττάρων, αποτελούν ισχυρούς δείκτες αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας και κατ'επέκταση αποτελούν ισχυρούς δείκτες για καρδιαγγειακά επεισόδια. (179-196)

Πέρα από τις μελέτες οι οποίες ασχολήθηκαν με τον προσδιορισμό των δεικτών αστάθειας μιας αθηρωματικής πλάκας, πολλές μελέτες ασχολήθηκαν εκτεταμένα με την συσχέτιση διαφόρων παραγόντων κινδύνου και των δεικτών αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας και κατ'επέκταση στη συσχέτιση αυτών με τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η περιοδοντίτιδα αποτελεί έναν από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου και πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την συσχέτιση της και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε μια μελέτη από τους D' Aiuto και συνεργάτες βρέθηκε συσχέτιση της περιοδοντίτιδας και των καρδιαγγειακών παθήσεων σε μικρή ακόμα ηλικία. Οι Beck και Offenbacher σε μια μετα-ανάλυση συμπέραναν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δυο παθήσεων, αλλά τόνισαν και την ανάγκη για νέες πολυκεντρικές μελέτες. Επίσης πολλές μελέτες ασχολήθηκαν με την συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με τα εγκεφαλικά επεισόδια. Μια μετα-ανάλυση από τους Lafon et al. που δημοσιεύτηκε στις αρχές του χρόνου κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι σημαντικά αυξημένος σε περιοδοντίτιδα. Η απώλεια των δοντιών ήταν επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο ενώ ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου δεν μεταβάλλεται σημαντικά με την παρουσία της ουλίτιδας. Αυτή η αξιολόγηση δείχνει ότι η περιοδοντίτιδα και η απώλεια των δοντιών συνδέεται με την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μια άλλη μελέτη ο Palm et al υποστηρίζουν πως ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια χαρακτηρίζονται από βαριά περιοδοντίτιδα και απώλεια δοντιών. Από τον έλεγχο της βιβλιογραφίας δε βρέθηκε κάποια μελέτη η οποία να ασχολήθηκε με την

συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με το είδος της καρωτιδικής πλάκας. Στην παρούσα μελέτη έγινε συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα όπως προκύπτει από τον υπερηχογραφικό έλεγχο και την ανοσοιστολογική εξέταση. Πιο συγκεκριμένα η παραπάνω μελέτη συσχέτισε τους δείκτες περιοδοντίτιδας με το GSM και τους δείκτες φλεγμονής της καρωτιδικής πλάκας και τα αποτελέσματα της αποδεικνύουν πως η περιοδοντίτιδα συσχετίζεται, στατιστικά σημαντικά, με την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα. (197-200)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- 1) Η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση το GSM, σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PD, CAL, BoP, PISA και με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1)
- 2) Η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση το CD-68, σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PD, CAL, BoP, και με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1)
- 3) Η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση το SMA, σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PD, CAL, BoP, PISA, PESA. Οριακά δεν σχετίζεται με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1) ($p=0,057$)
- 4) Η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση τον συνδυασμό CD-68 και SMA (πολλά CD-68 και λίγα SMA σε σχέση με λίγα CD-68 και πολλά SMA), σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερα PD, CAL, BoP, PISA και με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1)

Τελικό συμπέρασμα, η περιοδοντίτιδα συσχετίζεται με την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα και αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την συμπτωματική καρωτιδική νόσο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός:

Σκοπός της παρούσης ερευνητικής εργασίας ήταν η μελέτη της σχέσης μεταξύ αθηρωματικής νόσου του καρωτιδικού δικασμού και της περιοδοντικής νόσου. Ειδικότερα διερευνήθηκε κατά πόσο η περιοδοντική νόσος σχετίζεται με την αστάθεια των αθηρωματικών πλακών, όπως υποδεικνύεται από το υπερηχογράφημα και τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των ευάλωτων καρωτιδικών πλακών και πιο συγκεκριμένα με τους δείκτες CD68 και τα αSMA.

Υλικό Και Μέθοδος

Στο πρωτόκολλο της παρούσας εργασίας έλαβαν μέρος 70 ασθενείς που παρουσίαζαν ασυμπτωματική και συμπτωματική στένωση του καρωτιδικού δικασμού $\geq 70\%$. Σε όλους τους ασθενείς έγινε υπερηχογραφικός έλεγχος, περιοδοντολογική εξέταση - μέτρηση βάθους θυλάκου (PPD), μέτρηση απώλειας πρόσφυσης (CAL), μέτρηση της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση (BOP), μέτρηση δείκτη έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια (PISA - periodontal inflamed surface area) και προσδιορισμός των ασθενών με περιοδοντίτιδα (4 θύλακες με βάθος θυλάκου ≥ 4 και απώλεια πρόσφυσης ≥ 3 και τέλος έγινε ανοσοϊστοχημική εξέταση για τον προσδιορισμό των μικροφάγων και των λείων μυϊκών κυττάρων. Εν συνεχεία έγινε συσχέτιση του GSM της καρωτιδικής πλάκας και των δεικτών CD68 και αSMA της καρωτιδικής πλάκας με τους δείκτες περιοδοντίτιδας.

Αποτέλεσμα

Η αστάθεια της πλάκας, όπως διαγνώσθηκε με βάση το GSM, το δείκτη CD-68 και το δείκτη α-SMA, σχετίζεται με μεγαλύτερες τιμές βάθος θυλάκου - PD, απώλεια πρόσφυσης - CAL, αιμορραγίας κατά την ανίχνευση - BoP, δείκτη έκτασης φλεγμονής γύρω από τα δόντια - PISA και με την παρουσία περιοδοντίτιδας (PERIO1).

Συμπέρασμα.

Η περιοδοντίτιδα συσχετίζεται με την ευάλωτη καρωτιδική πλάκα και θα μπορούσαμε να την δούμε ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την συμπτωματική καρωτιδική νόσο.

ABSTRACT**Aim:**

The aim of this pilot study was to investigate whether periodontal disease is associated with the instability of carotid plaques as indicated by ultrasound and histopathologic markers.

Material and method:

The study consisted of 70 patients that underwent surgery for carotid artery stenosis at “Red Cross” Hospital in Athens. Prior to surgery symptomatic plaques were recorded and patients were examined with ultrasound for plaque stability and histopathologic by CD-68 and α -SMA markers. Additionally, patients received full mouth periodontal examination including measurements of attachment loss (AL), probing pocket depth (PPD) and periodontal inflamed surface area (PISA). Statistical analysis was performed using the X^2 test.

Result:

Instable carotid plaque, as diagnosed based to GSM, CD-68 and α -SMA markers, is related to increased values of probing pocket depth - PPD, attachment loss - AL, bleeding during control - BoP, periodontal inflamed surface area - PISA and the presence of periodontitis (PERIO1).

Conclusion:

Periodontitis is related to instable carotid plaque and can be considered as an independent factor to symptomatic carotid disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.

- 1) *Global burden of stroke. World Health Organization 2006*
- 2) *Neglected Global epidemics: Three growing threats. In: World Health Organization. World Health Report 2004: Geneva: WHO, 2003 and 2004:85-102*
- 3) *World Health Organization. World Health Report 2004. Changing History. World Health Organization: Geneva 2004 (Statistical Annex).*
- 4) *Deaths from stroke. World Health Organization 2006*
- 5) *Economic costs. World Health Organization 2006*
- 6) *Dawber TR, Meadors GF, Moore FE JR. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health. 1951; 41(3):279-81.*
- 7) *The decline of ischaemic heart disease mortality in the ARIC study communities. The ARIC Study Investigators. Int J Epidemiol. 1989:S88-98.*
- 8) *Naylor RS, Gaines PA: Extracranial cerebrovascular disease. In Beard JS, Gaines PA eds, Vascular and Endovascular Surgery. WB Saunders, London 2001. p 328-331*
- 9) *Gowers WR: On a case of simultaneous embolism of central retinal and middle cerebral arteries. Lancet 1875; 2:794*
- 10) *Chiari H: Ueber das Verhalten des Teilungswinkels der Carotid Communis dei des Endarteriitis chronica deformans. Verh Dstch Ges Pathol 1905; 9:326*
- 11) *Guthrie LG, Mayou S: Right hemiplegia and atrophy of the left optic nerve. Proc R Soc Med 1908; 1:180*
- 12) *Cadwalader WB: Unilateral optic atrophy and contralateral hemiplegia consequent on occlusion of the cerebral vessels. JAMA 1912; 59:2248*
- 13) *Hunt JR: The role of carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain with remarks on certain special features of the symptomatology. Am J Med Sci 1914; 147:704*
- 14) *Moniz E, Lima A, deLacerda R: Hemiplegies par thrombose de la carotide interne. Presse Med 1937; 45 :977*
- 15) *Johnson HC, Walker AE: The angiographic diagnosis of spontaneous thrombosis of internal and common carotid arteries. J Neurosurg 1951; 8:631*
- 16) *Eastcott HHG, Pickering GW, Robb CG: Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 1954; 2:994*
- 17) *DeBakey ME: Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: Nineteen year follow up. JAMA 1975; 233:1083*

- 18) Carrea R, Molins M, Murphy G: *Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck: Carotid-carotid anastomosis-report of a case. Acta Neurol Lat Am* 1955; 1:71
- 19) H. Frick – H. Leonhardt – D. Starck: *Ειδική Ανατομία II, Επιστημονικές εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1985.*
- 20) Αποστολάκης ΓΜ: *Εγχειρίδιο Ανατομικής του Ανθρώπου, Αθήνα, Σπυρόπουλος, 1951, σελ. 332-9 (τόμος II).*
- 21) Σάββας ΑΠ: *Επίτομη Ανατομική του Ανθρώπου, Θεσσαλονίκη, 1979, σελ. 228-31.*
- 22) *Rutherford's Vascular Surgery, 7th ed. CHAPTER 25 – Atherosclerotic Risk Factors Christos Liapis*
- 23) McMillan GC: *Nature and definitions of atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci* 1985; 454:1.
- 24) Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K: *Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. Adv Cardiol* 2007; 44:234-244.
- 25) Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al: *Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience: the Framingham study. Ann Intern Med* 1961; 55:33.
- 26) Liapis CD, Balzer K, Fernandes e Fernandes J, et al: *Vascular Surgery. Berlin, Springer-Verlag, 2007.*
- 27) Holtzman JL: *Atherosclerosis and Oxidant Stress, a New Perspective. New York, Springer Science+Business Media, LLC, 2008.*
- 28) Virchow R.: *Rhologe und thrombose im geffasystem. In geffamelte abdhangeluden p458 Frankfurt –am main ,Meidinger Shn and co (1956)*
- 29) Weitzel G., Shon H. Et al: *Fettloschliche Vitamin und Atherosklerose Hoppe-Seylers Z. Physiol.Chem. 304:247-272 (1956)*
- 30) Saltykow S: *Zur kenntis der allimentaren krankerhaiten der versustiere. Virchow Arch. Path.Anat. 213:8 (1913)*
- 31) Haust M.D., More R.H., Movat H.Z: *The Mechanism of fibrosis in Atherosclerosis Amer. J. Path 35:265-273 (1959)*
- 32) Chalator S, Anitschkow N.: *Uber experimentalle Cholesterinsteatose. Abl.Allg.24 :1(1913)*
- 33) Anitschkow N., Chalator S.: *Uber experimentalle Cholesterinsteatose. Abl.Allg.24 :1(1913)*
- 34) Christensen S: *Transfer of plasma phoshpholipid across the aortic intimal surface of cholesterol. Fed.Cockerels J.Atheracler. Res..2:131-138 (1962)*

- 35) Duncan JR.L.E., Buck K.: Comparison rates at which albumin enters walls of small and large aortas. *Am.J.Physiol.* 203:1167-1169 (1962)
- 36) Levy R.I., Stone L.J.: Atherosclerosis :Role of lipoproteins. In: Chiorazzi N., et al *Immune mechanisms and disease. Annals N.Y. Acad. Sci. New York* pp 227-238 (2003)
- 37) Rockitansky C.Von: *A manual of pathological anatomy ,translated by day.G.E Vol 4.* London The Sydenham Society (1852)
- 38) Duguid J.B. :Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis *J.Path.Bact* 58 :207 (1946)
- 39) Haust M.D, More R.H: Development of modern theories on the pathogenesis of atherosclerosis. In: Chiorazzi N. et al *Immune mechanisms and disease. Annals N.Y.Acad.Sci.New York* pp 1-19 (2003)
- 40) Ribbert H.: Ueber die genese der arteriosclerosen veränderungen der ntema. *Verh. Deutsch.Ges Path.* 8:168 (1904)
- 41) Rossle R.: Uber die serosen entzündungen der organe. *Virchow Arch. Path.Anat.* 311:252 (1944)
- 42) Leary T: The genesis of arteriosclerosis. *Arch.Pathol.* 32: 507-555 (1941)
- 43) Glasgow S: Hemodynamic risk factors. In Chiorazzi N. et al *Immune mechanisms and disease. Annals N.Y.Acad.Sci.New York* pp 164-199 (2003)
- 44) Gerrity R.G :The role of the monocyte in atherogenesis. Transition of blood-born monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J.Pathol.* 103:181-190 (1981) 49
- 45) Van Furth R.: Origin and turnover of monocytes and macrophages. *Curr Top.Pathol.* 79:125-150 (1989)
- 46) Springer T.A., Cybulski M.I.: Traffic signals on endothelium for leucocytes in health , inflammation and atherosclerosis. In: Wissler
- 47) R.W, Geer J.C.: The pathogenesis of atherosclerosis. Williams and Wilkins, Baltimore pp 539-555 (1972)
- 48) Quinn. M.T. Parthasarathy S. Fong L. Steinberg D.: Oxidatively Modified low density lipoproteins: a potential role in the recruitment and retention of monocytes/macrophages during atherogenesis. *Proc.Natl.Acad.Sci USA* 84:2995-2998 (1987)
- 49) Tipping P.G., Hancock W.W : Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atheromatous plaques. *Am.J.Pathol.* 141:1721-1728 (1993)
- 50) Moyer C.F. , Sajuthi D., Tulli H., Williams J.K. : Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. *Am.J.Pathol.* 138 :951-960 (1991)

- 51) Ikeda U., Ikeda M., Seino Y., Takahashi M., Kano S., Simada K.: Interleukin-6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of genetically hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 92:213-218 (1992)
- 52) Hansson G.K., Libby P.: The role of lymphocyte. In: Wissler R.W., Geer J.C.: *The pathogenesis of atherosclerosis*. Williams and Wilkins, Baltimore pp 557-568 (1972)
- 53) Banchereau J., Blanco P., et al: Dendritic cells. In: Mallory F.B. *The infectious lesions of blood vessels* Lippincott company, Philadelphia pp 180-187 (1913)
- 54) Parums D.V., Chadwick D.R., Mitchinson M.J.: The localization of immunoglobulin in chronic periaortitis. *Atherosclerosis* 61:117-123 (1986)
- 55) Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 86(Suppl III) III-30 III-42 (1992)
- 56) Wilcox J.N.: Thrombotic mechanisms in atherosclerosis. *Coron. Art. Disease* 5 :223-229 (1994)
- 57) Marcus A.J.: Platelet activation The pathogenesis of atherosclerosis. Williams and Wilkins, Baltimore pp 624-637. (1972)
- 58) Badimon L., Badimon J.J : Interaction of platelet activation and coagulation. The pathogenesis of atherosclerosis. Williams and Wilkins, Baltimore pp 639-656 (1972)
- 59) Falk E., Nobuyoshi M.: Differences between atherosclerosis and restenosis. The pathogenesis of atherosclerosis. Williams and Wilkins, Baltimore pp 683-700 (1972)
- 60) Libby P., Schwartz D., Brogi E., Tanaka H., Clinton S.K.: A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation* 86 III-47 III-52 (1992)
- 61) Topper JN, Cai J, Falb D, et al: Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:10417.
- 62) Vogel RA: Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999; 107:479.
- 63) Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al: Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97:1916.
- 64) Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG: Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91:2546.
- 65) Tesfamariam B, Cohen RA: Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263:H321.

- 66)Tsao PS, Buitrago R, Chang H, et al: Effects of diabetes on monocyte-endothelial interactions and endothelial superoxide production in fructose-induced insulin-resistant and hypertensive rats. *Circulation* 1995; 92:A2666.
- 67)Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2032.
- 68)Chen CS, Miller NR: Ocular ischemic syndrome: review of clinical presentations, etiology, investigation, and management. *Compr Ophthalmol Update* 2007; 8:17-28.
- 69)Toole JF, Dibert SW, Harpold GJ: Transient ischemic attacks and stroke in the distribution of the carotid artery: clinical manifestations. In: Moore WS, ed. *Surgery for Cerebrovascular Disease*, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1996:73.
- 70)Murros KE, Evans GW, Toole JF, et al: Cerebral infarction in patients with transient ischemic attacks. *J Neurol* 1989; 236:182-186.
- 71)Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L: Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction?. *Stroke* 2003; 34:1404-1411.
- 72)Roquer J, Rodriguez CA, Gomis M: Association of lacunar infarcts with small artery and large artery disease: a comparative study. *Arch Neurol Scand* 2004; 110:350-354.
- 73)Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
- 74)Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 75)Takaya N, Yuan C, Chu B, et al: Association between carotid plaque characteristics and subsequent cerebrovascular events. *Stroke* 2006; 37:818-823.
- 76)Alvarez B, Ruiz C, Chacon P, et al: Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2004; 40:469-475.
- 77)Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, et al: High sensitivity C-reactive protein in high grade carotid stenosis: risk marker for unstable plaque. *J Vasc Surg* 2003; 38:1018-1024.
- 78)Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW, et al: A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2008; 47:744-751.
- 79)Hollenhorst RW: Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA* 1961; 178:23.

- 80) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367:1747-1757.
- 81) Dawber T, Meadors G., Moore F. Jr. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951;41:279-281.
- 82) Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1859-1867.
- 83) Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA*. 2004;292:1845-1852.
- 84) Schaar JA, Muller JE, Falk E et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004;25:1077- 1082.
- 85) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993;69:377-381.
- 86) Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1562- 1569.
- 87) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275.
- 88) Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*. 1989;2:941-944.
- 89) Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-1282.
- 90) Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1995;95:2266-2274.
- 91) Friedman M. The coronary thrombus: its origin and fate. *Hum Pathol*. 1971;2:81-128.
- 92) Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94:2493-2503.
- 93) Barger AC, Beeuwkes R, III. Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:41G-43G.

- 94) de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, Becker AE. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipidrich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res.* 1999;41:443-449.
- 95) Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003;349:2316-2325.
- 96) Davies et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-38.
- 97) Jander et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophage and T cells in plaque destabilization, *Stroke*, 1998, 29(8):1625–1630.
- 98) MARZULLO et al. Macrophages and mast cells are involved in carotid plaque instability. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52(3 Suppl):981–984
- 99) Bassiouny et al. Juxtaluminal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis, *J Vasc Surg*, 1997, 26(4):585–594.
- 100) Husain et al. Macrophage accumulation within the cap of carotid atherosclerotic plaques is associated with the onset of cerebral ischemic events, *J Vasc Surg*, 1999, 30(2):269–276.
- 101) Carr et al. Activated inflammatory cells are associated with plaque rupture in carotid artery stenosis. *Surgery.* 1997;122(4):757-763; discussion 763-764.
- 102) Spagnoli et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke, *JAMA*, 2004, 292(15):1845–1852.
- 103) Lioupis et al. Macrophage Infiltration and Smooth Muscle Cells Content Associated With Haptoglobin Genotype in Human Atherosclerotic Carotid Plaques *Angiology* 2012. 63(3) 178-183
- 104) Seeger et al. The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J Surg Res.* 1995;58(3):330-336.
- 105) Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8)(suppl):C13-C18.
- 106) Davies. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J.* 1993;69(5):377-381.
- 107) Shah et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation.* 1995; 92(6):1565-1569.

- 108) Burleigh et al. Collagen types I and III, collagen content, GAGs and mechanical strength of human atherosclerotic plaque caps: span-wise variations. *Atherosclerosis*. 1992;96(1):71-81.
- 109) van der Wal et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1): 36-44.
- 110) Kolodgie FD et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(5): 285-292.
- 111) Aidinian et al. Carotid plaque morphologic characteristics. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(1):63-70.
- 112) Spagnoli et al. Relationships between risk factors and morphological patterns of human carotid atherosclerotic plaques. A multivariate discriminant analysis, *Atherosclerosis*, 1994, 108(1):39-60.
- 113) Fisher et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis, *Stroke*, 2005, 36(2):253-257.
- 114) Mauriello et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks, *Circulation*, 2000, 101(7):744-750.
- 115) European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition--relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *European Carotid Plaque Study Group. Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995;10:23-30.
- 116) Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Silleesen H. Echolucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation*. 1998;97:34-40. proefschrift WOUTER.indd 33 04-03-2010 19:28:4
- 117) van Damme H, Vivario M. Pathologic aspects of carotid plaques: surgical and clinical significance. *Int Angiol*. 1993;12:299-311.
- 118) Goes E, Janssens W, Maillet B, Freson M, Steyaert L, Osteaux M: Tissue characterization of atheromatous plaques: correlation between ultrasound image and histological findings. *J. Clin. Ultrasound* 1990; 18: 611-7.
- 119) Seeger J, Klingman N: The relationship between carotid plaque composition and neurological symptoms. *J. Surg. Res*. 1987; 43: 73-85.

- 120) O' Donnell TF, Erdoes L, Mackey WC, et al: Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings of carotid endarterectomy. *Arch. Surg.* 1985; 120: 443-9.
- 121) Zukowski AJ, Nicolaidis AN, Lewis RT, Mansfield AO, Williams MA, Helms E, Malouf EM, Thomas D, Al – Kutoubi A, Kyprianou P, et al: The correlation between carotid plaque ulceration and cerebral infarction seen on CT scan. *J. Vasc. Surg.* 1984; 1: 782-6.
- 122) Zwiebel WJ: Color-Duplex features of normal and abnormal carotid arteries. Zwiebel WS (ed.): *Introduction to Vascular Ultrasonography*. 3d ed Philadelphia, WB Saunders 1992, pp. 105-121.
- 123) Bock RW, Lusby RJ: Carotid plaque morphology and interpretation of the echolucent lesion, in Labs K, Jegerk, Fitzgerald D, et al: eds *Diagnostic vascular ultrasound*. London, England Edward Arnold, 1992, pp. 225-235.
- 124) Matalanis G, Lusby RJ: Is there still a place for carotid endarterectomy; Plaque morphology or luminal narrowing? *Vasc. Surg.* 8: 558-562, 1988.
- 125) Core EM, Pugh ND, Wilson RJ, et al: Carotid artery duplex scanning. Does plaque echogenicity correlate with patient symptoms? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 10: 77-81, 1995.
- 126) Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, et al: Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attacks and stroke. *Stroke* 26: 614-619, 1995.
- 127) Biasi et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation*. 2004;110:756-762
- 128) Salem et al. Patients with Recurrent Ischaemic Events from Carotid Artery Disease have a Large Lipid Core and Low GSM. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Feb;43(2):147-53.
- 129) Nikolaidis et al. The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. *Int Angiol.* 2003 Sep;22(3):263-72.
- 130) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-832.
- 131) Becker CR, Nikolaou K, Munders M et al. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multidetector-row CT. *Eur Radiol.* 2003;13:2094-2098.

- 132) Lau GT, Ridley LJ, Schieb MC et al. Coronary artery stenoses: detection with calcium scoring, CT angiography, and both methods combined. *Radiology*. 2005;235:415-422.
- 133) Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102:959-964.
- 134) Puppini G, Furlan F, Cirota N et al. Characterisation of carotid atherosclerotic plaque: comparison between magnetic resonance imaging and histology. *Radiol Med (Torino)*. 2006;111:921-930.
- 135) Clarke SE, Beletsky V, Hammond RR, Hegele RA, Rutt BK. Validation of automatically classified magnetic resonance images for carotid plaque compositional analysis. *Stroke*. 2006;37:93-97.
- 136) Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36:2764-2772.
- 137) Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103:604-616.
- 138) Yabushita H, Bouma BE, Houser SL et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-1645.
- 139) Kume T, Akasaka T, Kawamoto T et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2006;97:1172-1175.
- 140) Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113-119.
- 141) Schaar JA, De Korte CL, Mastik F et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation*. 2003;108:2636-2641.
- 142) Jaffer FA, Weissleder R. Molecular imaging in the clinical arena. *JAMA*. 2005;293:855-862.
- 143) Trivedi RA, King-Im JM, Graves MJ et al. In vivo detection of macrophages in human carotid atheroma: temporal dependence of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced MRI. *Stroke*. 2004;35:1631-1635.
- 144) Kietse-laer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2004;350:1472-1473.
- 145) Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N.Engl. J. Med*. 1999, 340: 115-26.

- 146) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet.* 1997;349:462-466.
- 147) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:29-38.
- 148) Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, Wallentin L, For the FRISC Study Group: Prognostic influence of increases fibrinogen and c-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
- 149) Doggen CJM, Berckmans RJ, Sturk A, Manger V, Rosendaal FR: C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men. *J. Intern. Med.* 2000; 248: 406-414.
- 150) Ridker Pm, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8.
- 151) Di Napoli M, Papa F, Bacola V: Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 133-8.
- 152) Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR: C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 981-5.
- 153) Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;107:1579-1585
- 154) Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto J, Asikainen S, Jousilahti P. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(5):408-11
- 155) Pussinen PJ, Nyysönen K, Alfthan G, Salonen R, Laukkanen JA, Salonen JT. Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(4):833-8.
- 156) Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis.* 2005;183(2):342-8.
- 157) Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation.* 2005;111(5):576-82.

- 158) Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *J Periodontol.* 2007;78(9):1718-23.
- 159) Zaremba M, Górska R, Suwalski P, Kowalski J. Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *J Periodontol.* 2007;78(2):322-7.
- 160) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* 2000;71(10):1554-60.
- 161) Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol.* 2005;76(5):731-6.
- 162) Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Mar;25(3):e17-8.
- 163) Biasi et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation.* 2004;110:756-762
- 164) Lioupis et al. Macrophage Infiltration and Smooth Muscle Cells Content Associated With Haptoglobin Genotype in Human Atherosclerotic Carotid Plaques *Angiology* 2012. 63(3) 178-183
- 165) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006; 367:1747-1757.
- 166) European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition--relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. European Carotid Plaque Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;10:23-30.
- 167) Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echolucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation.* 1998;97:34-40. proefschrift WOUTER.indd 33 04-03-2010 19:28:4
- 168) van Damme H, Vivario M. Pathologic aspects of carotid plaques: surgical and clinical significance. *Int Angiol.* 1993;12:299-311.

- 169) Goes E, Janssens W, Maillet B, Freson M, Steyaert L, Osteaux M: Tissue characterization of atheromatous plaques: correlation between ultrasound image and histological findings. *J. Clin. Ultrasound* 1990; 18: 611-7.
- 170) Seeger J, Klingman N: The relationship between carotid plaque composition and neurological symptoms. *J. Surg. Res.* 1987; 43: 73-85.
- 171) O' Donnell TF, Erdoes L, Mackey WC, et al: Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings of carotid endarterectomy. *Arch. Surg.* 1985; 120: 443-9.
- 172) Zukowski AJ, Nicolaidis AN, Lewis RT, Mansfield AO, Williams MA, Helms E, Malouf EM, Thomas D, Al – Kutoubi A, Kyprianou P, et al: The correlation between carotid plaque ulceration and cerebral infarction seen on CT scan. *J. Vasc. Surg.* 1984; 1: 782
- 173) Zwiebel WJ: Color-Duplex features of normal and abnormal carotid arteries. Zwiebel WS (ed.): *Introduction to Vascular Ultrasonography*. 3d ed Philadelphia, WB Saunders 1992, pp. 105-121.
- 174) Bock RW, Lusby RJ: Carotid plaque morphology and interpretation of the echolucent lesion, in Labs K, Jegerk, Fitzgerald D, et al: eds *Diagnostic vascular ultrasound*. London, England Edward Arnold, 1992, pp. 225-235.
- 175) Matalanis G, Lusby RJ: Is there still a place for carotid endarterectomy; Plaque morphology or luminal narrowing? *Vasc. Surg.* 8: 558-562, 1988.
- 176) Core EM, Pugh ND, Wilson RJ, et al: Carotid artery duplex scanning. Does plaque echogenicity correlate with patient symptoms? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 10: 77-81, 1995.
- 177) Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, et al: Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attacks and stroke. *Stroke* 26: 614-619, 1995.
- 178) Salem et all. Patients with Recurrent Ischaemic Events from Carotid Artery Disease have a Large Lipid Core and Low GSM. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Feb;43(2):147-53.
- 179) Davies et all. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-38.
- 180) Jander et all. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophage and T cells in plaque destabilization, *Stroke*, 1998, 29(8):1625–1630.
- 181) Marzullo et all. Macrophages and mast cells are involved in carotid plaque instability. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52(3 Suppl):981–984

- 182) Bassiouny et al. Juxtaluminal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis, *J Vasc Surg*, 1997, 26(4):585–594.
- 183) Husain et al. Macrophage accumulation within the cap of carotid atherosclerotic plaques is associated with the onset of cerebral ischemic events, *J Vasc Surg*, 1999, 30(2):269–276.
- 184) Carr et al. Activated inflammatory cells are associated with plaque rupture in carotid artery stenosis. *Surgery*. 1997;122(4):757-763; discussion 763-764.
- 185) Spagnoli et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke, *JAMA*, 2004, 292(15):1845–1852.
- 186) Seeger et al. The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J Surg Res*. 1995;58(3):330-336
- 187) Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8)(suppl):C13-C18.
- 188) Davies. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993;69(5):377-381.
- 189) Shah et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995; 92(6):1565-1569.
- 190) Burleigh et al. Collagen types I and III, collagen content, GAGs and mechanical strength of human atherosclerotic plaque caps: span-wise variations. *Atherosclerosis*. 1992;96(1):71-81
- 191) van der Wal et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1): 36-44.
- 192) Kolodgie FD et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(5): 285-292
- 193) Aidinian et al. Carotid plaque morphologic characteristics. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(1):63-70.
- 194) Spagnoli et al. Relationships between risk factors and morphological patterns of human carotid atherosclerotic plaques. A multivariate discriminant analysis, *Atherosclerosis*, 1994, 108(1):39–60.
- 195) Fisher et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis, *Stroke*, 2005, 36(2):253–257.

- 196) Mauriello et al. *Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks*, *Circulation*, 2000, 101(7):744–750.
- 197) D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. *Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial*. *Am Heart J*. 2006;151(5):977–984.
- 198) Beck JD1, Offenbacher S. *The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review* *Ann Periodontol*. 2001 Dec;6(1):9-15.
- 199) Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Béjot Y, Tubert-Jeannin S. *Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies*. *Eur J Neurol*. 2014 Apr 8. doi: 10.1111/ene.12415.
- 200) Palm F1, Lahdentausta L, Sorsa T, Tervahartiala T, Gokel P, Buggle F, Safer A, Becher H, Grau AJ, Pussinen P. *Biomarkers of periodontitis and inflammation in ischemic stroke: A case-control study* *Innate Immun*. 2013 Sep 17. [Epub ahead of print]