ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

«ΑΝΑΤΟΜΙΚΟΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΥΑΛΩΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ»

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΝΤΟΣ

ΦΥΣΙΚΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

AOHNA 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΤΡΟΠΗ:

εΥΣΤΑΘΙΟΣ ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΕΛΕΚΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΗΛΙΑΣ ΜΠΡΟΥΝΤΖΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΤΡΟΠΗ:

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΕΛΕΚΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΗΛΙΑΣ ΜΠΡΟΥΝΤΖΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΦΙΛΛΙΠΑΤΟΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΡΑΪΣΚΟΣ ΠΑΝΤΕΛΗΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

Στους γονείς μου

Στη Διόνα και τον Αχιλλέα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1		ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
	1.1	ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	9
2		ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
	2.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
	2.2	ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΓΝΩΣΗ	11
	2.2.1	Κατανομή των αθηρωματικών πλακών	11
	2.2.2	Αιμοδυναμική και ρήξη των αθηρωματικών πλακών	12
	2.2.2.1	Περιφερειακή τοιχωματική τάση	14
	2.2.2.1.1	Μηχανοϋποδοχείς τοιχωματικής τάσης	16
	2.2.2.2	Απότομη αύξηση ή μείωση της ενδοαγγειακής πίεσης	18
	2.2.2.3	Μηχανική διατμητική τάση	18
	2.2.2.4	Περιφερειακή παραμόρφωση	18
	2.2.2.5	Επιμήκης κάμψη	19
	2.2.2.6	Τοιχωματική διατμητική τάση	19
	2.2.2.6.1	Μηχανοϋποδοχείς διατμητικής τάσης	23
3		ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
	3.1	ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΑΓΓΕΙΩΝ	25
	3.1.1	Εισαγωγή	25
	3.1.2	Μέθοδος	25
	3.1.2.1	Ανακατασκευή της μέσης γραμμής του αγγείου	25
	3.1.2.2	Ανακατασκευή του αυλού του αγγείου	31
	3.1.2.3	Ανακατασκευή τελικού μοντέλου αγγείων	33
	3.1.2.4	Λήψη εικόνων συμβατικής στεφανιογραφίας	35
	3.1.2.5	Λήψη εικόνων αξονικής στεφανιογραφίας	36
	3.1.3	Αποτελέσματα	
	3.1.3.1	Επιβεβαίωση αποτελεσμάτων	
	3.1.3.1.1	Οπτική αξιολόγηση	
	3.1.3.1.2	Ποσοτική αξιολόγηση	
	3.1.4	Συζήτηση	42
	3.2	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΕΥΑ	ΛΩΤΩΝ
		ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ	44
	3.2.1	Εισαγωγή	44
	3.2.2	Μέθοδος	44

3.2	.2.1	Ασθενείς	44	
3.2.3		Αποτελέσματα	45	
3.2	.3.1	Μετρήσεις	45	
3.2	.3.2	Ανατομικά χαρακτηριστικά	46	
3.2.4		Συζήτηση	49	
3.2.5		Συμπέρασμα	49	
3.3		ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΥΑΛΩΤΩΝ		
		ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ	51	
3.3.1		Εισαγωγή	51	
3.3.2		Μέθοδος	51	
3.3.3		Αποτελέσματα	53	
3.3	.3.1	Ασθενείς	53	
	3.3.3.1.1	Ανατομικά χαρακτηριστικά	53	
	3.3.3.1.2	Χαρακτηριστικά βλαβών και πιθανότητα εμφράγματος	56	
3.3.4		Συζήτηση	57	
3.4		ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΡΕΟΛΟΓΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΕΥΑΛΩΤΩΝ		
		ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ	59	
3.4.1		Μέθοδος	59	
3.4	.1.1	Ανατομικά μοντέλα	59	
	3.4.1.1.1	Ψηφιακά αρτηριακά μοντέλα	60	
	3.4.1.1.2	Οριακές συνθήκες-υποθέσεις ροής-πλεγματοποίηση	62	
	3.4.1.1.3	Χαρακτηριστικά ροής	63	
3.4.2		ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	66	
3.4	.2.1	Προσομοιώσεις υπολογιστικής ρευστοδυναμικής	66	
3.4.3		Συζήτηση	69	
3.5		ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΑΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΣΕ ΕΥΑΛΩΤΑ ΚΑ	.1	
		ΣΤΑΘΕΡΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ	71	
3.5.1		Εισαγωγή	71	
3.5.2		Μέθοδος	71	
3.5	.2.1	Αγγειακά μοντέλα	71	
3.5	.2.2	Ποσοτικοποίηση ανακυκλοφορίας ροής	73	
3.5.3		Αποτελέσματα	74	
3.5	.3.1	Κατανομή της ροής	74	
	3.5.3.1.1	Φυσιολογικό αγγείο – στένωση 20%	74	
	3.5.3.1.2	Στενώσεις 50% και 90%	75	
3.5	.3.2	Ποσοτική ανάλυση παροχής ροής	78	
3.5	.3.3	Ποσοτική ανάλυση της ανακυκλοφορίας	78	

3.5.4	Συζήτηση	
3.6	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	83
4	ПАРАРТНМАТА	
4.1	ПАРАРТНМА А	86
4.1.1	ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	
4.1.1.1	Centreline extraction	
4.2	ПАРАРТНМА В	88
4.2.1	ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΡΟΗΣ	
4.3	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ	90
4.3.1	ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΡΟΗΣ	
5	ΑΝΑΦΟΡΕΣ	

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες και γίνονται γρήγορα η υπ' αριθμόν ένα αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες [1, 2]. Κάθε χρόνο καταγράφονται παγκοσμίως πάνω από 19 εκατομμύρια περιστατικά αιφνίδιων καρδιακών επεισοδίων (οξεία στεφανιαία σύνδρομα και / ή αιφνίδιος καρδιακός θάνατος) ενώ στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι ετησίως συμβαίνουν 500.000 εμφράγματα του μυοκαρδίου [3]. Υπολογίζεται ότι έως το 2020, τα καρδιοαγγειακά νοσήματα θα ευθύνονται για 25 εκατομμύρια θανάτους ετησίως [4]. Επομένως η διάγνωση και η θεραπεία των παθολογικών καταστάσεων που αποτελούν τη βάση αυτών των καταστροφικών καρδιακών επεισοδίων καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική. Η πιο συχνή αιτία καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η στεφανιαία νόσος, ο σχηματισμός δηλαδή αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς. Η ρήξη των αθηρωματικών πλακών και η επακόλουθη δημιουργία αποφρακτικού θρόμβου ο οποίος διακόπτει την αιματική τροφοδοσία του μυοκαρδίου είναι η κύρια αιτία του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου [5-7].

Στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι διάχυτες με αθηρωματικές πλάκες σε διάφορα στάδια εξέλιξης. Οι λεγόμενες ευάλωτες πλάκες (vulnerable plaques), οι πλάκες δηλαδή που είναι επιρρεπείς σε ρήξη και μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν ανιχνεύονται με τη συμβατική στεφανιαία αγγειογραφία. Μελέτες με ενδοστεφανιαίους υπερήχους υποδεικνύουν επίσης ότι η ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας δεν οδηγεί απαραίτητα σε κλινικό συμβάν [8-11]. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχει αναφερθεί ότι πέραν της πλάκας που είναι υπεύθυνη για το κλινικό συμβάν παρατηρούνται ρήξεις αθηρωματικών πλακών και σε άλλα σημεία του αγγείου πέραν της βασικής βλάβης οι οποίες δεν οδηγούν σε σχηματισμό αποφρακτικού θρόμβου [10]. Επίσης ρήξεις πλάκας έχουν εντοπιστεί και σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ή ασυμπτωματική ισχαιμία [11]. Ως εκ τούτου προκύπτει ότι η ρήξη των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών ενδέχεται να είναι συχνό γεγονός ότι οποίο όμως μόνο περιστασιακά οδηγεί σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Σήμερα η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου βασίζεται στη συμβατική στεφανιογραφία και στον εντοπισμό των αιμοδυναμικά σημαντικών βλαβών, των βλαβών δηλαδή που προκαλούν σημαντική στένωση (άνω του 50% της διαμέτρου) του αυλού του αγγείου

Συχνά όμως οι αθηρωματικές βλάβες δεν είναι ανιχνεύσιμες ή το αθηρωματικό τους φορτίο υποεκτιμάται με τη συμβατική στεφανιογραφία. Ένας λόγος μη εντοπισμού ή υποεκτίμησης μιας βλάβης είναι ότι το ποσοστό της στένωσης υπολογίζεται με βάση τη διάμετρο του αγγείου σε ένα σημείο πριν από τη βλάβη (διάμετρος αναφοράς) το οποίο θεωρείται απαλλαγμένο αθηρωμάτωσης. Συνήθως όμως η αθηρωματική νόσος είναι διάσπαρτη στα στεφανιαία αγγεία και έτσι ένα αγγειογραφικά υγιές τμήμα του αγγείου το οποίο χρησιμοποιείται ως αναφορά για την εκτίμηση της βλάβης ενδέχεται να είναι και αυτό αθηρωματικό με αποτέλεσμα η βλάβη να υποεκτιμάται. Ένα άλλος λόγος υποεκτίμησης των βλαβών με τη συμβατική στεφανιογραφία είναι το φαινόμενο της θετικής αναδιαμόρφωσης του αγγείου (positive remodeling) με την οποία το αγγείο αντιδρά στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας διαστέλλοντας τα τοιχώματά του ούτως ώστε ο αυλός του να παραμείνει αμετάβλητος [12, 13]. Επειδή στη συμβατική στεφανιογραφία απεικονίζεται μόνο ο αυλός τους αγγείου είναι προφανές ότι το φαινόμενο της θετικής αναδιαμόρφωσης καθιστά τις βλάβες αυτές μη-εντοπισιμες με τη συμβατική στεφανιογραφία. Το φαινόμενο της θετικής αναδιαμόρφωσης έχει επιπλέον συνδεθεί με αθηρωματικές πλάκες των οποίων η σύνθεση τις καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτες σε ρήξη [7, 14].

Η συμβατική στεφανιαία αγγειοπλαστική (δηλαδή η διαστολή της στεφανιαίας βλάβης) που στοχεύει τις αιμοδυναμικά σημαντικές πλάκες (δηλαδή αυτές που προκαλούν στένωση μεγαλύτερη από το 50% της φυσιολογικής διαμέτρου του αγγείου) αντί για τις πλάκες που είναι επιρρεπείς σε ρήξη και δημιουργία αποφρακτικού θρόμβου δεν παρέχει κανένα όφελος όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου θανάτου ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Πράγματι, συγκρίνοντας τα οφέλη έναντι του κόστους, φαίνεται ότι πολλές αγγειοπλαστικές στεφανιαίων αγγείων όπως εκτελούνται σήμερα στη σύγχρονη καρδιολογία, πιθανώς δεν είναι αιτιολογημένες. Για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, η ανάπτυξη αποτελεσματικότερων μεθόδων για τον προσδιορισμό βλαβών-στόχων της στεφανιαίας αγγειοπλαστικής, όπως είναι οι ευάλωτες πλάκες, είναι αυτή τη στιγμή υπό εκτεταμένη έρευνα.

Οι τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες και οι συνεπαγόμενες μηχανικές καταπονήσεις της πλάκας ενδέχεται να συμβάλουν στη ρήξη της πλάκας και την επακόλουθη δημιουργία θρόμβου. Έχει αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων τα οποία είναι από τα βασικά συστατικά του αίματος που σχετίζονται με την πήξη του,

εξαρτώνται από τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες. Η ρήξη μια αθηρωματικής στεφανιαίας πλάκας εκθέτει τα θρομβογόνα συστατικά της πλάκας στην αιματική ροή, ωστόσο, η δυνητική επίδραση των τοπικών αιμοδυναμικών παραγόντων στην θρόμβωσης των στεφανιαίων αρτηριών δεν είναι γνωστή. Πειραματικές και κλινικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι στα σημεία απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών οι τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες ευνοούν την ανάπτυξη αποφρακτικών θρόμβων μετά τη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας [15-17].

1.1 ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να προσδιοριστούν τα ανατομικά χαρακτηριστικά της αγγειακής δομής των στεφανιαίων αγγείων που ευνοούν τη δημιουργία θρόμβων και να μελετηθούν οι τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες με τη χρήση προσομοιώσεων υπολογιστικής ρευστοδυναμικής σε ανακατασκευασμένα μοντέλα στεφανιαίων αρτηριών. Θα αναπτυχθεί ένας αλγόριθμος τρισδιάστατης ανακατασκευής των στεφανιαίων αγγείων βασισμένος στις δισδιάστατες εικόνες που λαμβάνονται κατά τη συμβατική στεφανιογραφία προκειμένου να είναι δυνατή η μελέτη της τρισδιάστατης δομής των αγγείων και ανατομικών χαρακτηριστικών που δεν μπορούν να προσδιοριστούν από τις δισδιάστατες εικόνες. Κατόπιν θα συγκεντρωθούν οι στεφανιογραφίες ασθενών πού υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και στις στεφανιογραφίες αυτές θα εντοπισθούν οι ένοχες βλάβες που οδήγησαν στο κλινικό συμβάν. Η αγγειακή δομή θα ανασυσταθεί στο χώρο με τη χρήση του λογισμικού τρισδιάστατης ανακατασκευής. Στα τρισδιάστατα μοντέλα των στεφανιαίων αγγείων θα προσδιορισθούν τα ανατομικά χαρακτηριστικά των αγγειακών τμημάτων στα οποία σχηματίστηκαν οι αθηρωματικές πλάκες, η ρήξη των οποίων οδήγησε στο σχηματισμό ενδοαγγειακού αποφρακτικού θρόμβου και στο κλινικό συμβάν. Τα ανατομικά χαρακτηριστικά που θα προσδιορισθούν περιλαμβάνουν την θέση και το μήκος της βλάβης, την καμπυλότητα του αγγείου στην περιοχή της βλάβης, τη μεταβολή της καμπυλότητας κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού λόγω της προσκόλλησης των στεφανιαίων αγγείων στο παλλόμενο μυοκάρδιο, την παρουσία στην περιοχή της βλάβης κλάδων του βασικού αγγείου, τις αποστάσεις των κλάδων αυτών από τη βλάβη, τις γωνίες που σχηματίζουν οι κλάδοι με το βασικό αγγείο, τις διαμέτρους του βασικού αγγείου και των κλάδων κ.α. Η παραπάνω ανάλυση θα επαναληφθεί σε ομάδα ασθενών στους οποίους εντοπίσθηκαν κατά τον στεφανιογραφικό έλεγχο σταθερές αθηρωματικές βλάβες οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν ως μάρτυρες. Στις δύο ομάδες ασθενών (εμφραγματίες και σταθερούς) θα προσδιορισθούν τα ανατομικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση. Βάση των χαρακτηριστικών

αυτών θα προσδιορισθούν τα κυρίαρχα ανατομικά μοντέλα της αγγειακής δομής στις δύο ομάδες ασθενών. Τα μοντέλα αυτά θα χρησιμοποιηθούν κατόπιν σε προσομοιώσεις υπολογιστικής ρευστοδυναμικής προκειμένου να προσδιορισθούν οι αιμοδυναμικές συνθήκες στα μοντέλα και η συσχέτισή τους με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη σταθερή στεφανιαία νόσο.

2 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατριβή επικεντρώνεται στη μελέτη της αλληλεπίδρασης της αιματικής ροής με τα αγγειακά τοιχώματα και αναζητά τα ανατομικά χαρακτηριστικά των αγγειακών τμημάτων και τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες που τα καθιστούν ευάλωτα αφενός στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και αφετέρου ευνοούν το σχηματισμό θρόμβου και το επακόλουθο ισχαιμικό επεισόδιο. Οι αθηρωματικές πλάκες υφίστανται συνεχώς καταπονήσεις από αιμοδυναμικές και μηχανικές δυνάμεις οι οποίες ενδέχεται να συμμετέχουν στην αποσταθεροποίηση ή και να προκαλούν τη ρήξη των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Επιπλέον οι ενδοαγγειακές ρεολογικές συνθήκες συνδέονται με τη θρόμβωση και κατ΄ επέκταση την πρόκληση ισχαιμικών επεισοδίων. Οι αιμοδυναμικοί παράγοντες που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση συνδέονται με τις ιξώδεις ιδιότητες του αίματος και τις οφειλόμενες σε αυτές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην παλμική αιματική ροή και το αγγειακό τοίχωμα. Οι μηχανικοί παράγοντες που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση οφείλονται στη μετατόπιση και την παραμόρφωση των αρτηριών κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στην περίπτωση των στεφανιαίων αρτηριών οι οποίες συμμετέχουν στις συσπάσεις του μυοκαρδίου. Τέλος οι ρεολογικές συνθήκες που σχετίζονται με τη θρόμβωση συνδέονται και αυτές με τις ιξώδεις ιδιότητες του αίματος αλλά και με την ανακυκλοφορία της αιματικής ροής λόγω τις παρουσίας των αθηρωματικών βλαβών και της τοπικής αγγειακής γεωμετρίας.

2.2 ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΓΝΩΣΗ

2.2.1 Κατανομή των αθηρωματικών πλακών

Η γεωγραφική κατανομή των αθηρωματικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες έχει μελετηθεί αγγειογραφικά [18], με ενδοαυλικούς υπερήχους (IVUS) [19], με αξονική τομογραφία [20]και με παθολογοανατομικές μελέτες [21] και έχουν εντοπισθεί οι περιοχές των στεφανιαίων αγγείων στις οποίες δημιουργούνται με μεγαλύτερη συχνότητα αθηρωματικές πλάκες. Η ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας όμως δεν οδηγεί πάντα σε ολική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και ισχαιμικό επεισόδιο [8, 9]. Πράγματι, σε ασθενείς που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο έχει ανιχνευθεί ρήξη επιπλέον αθηρωματικών πλακών από αυτή που προκάλεσε το επεισόδιο [10], ενώ ρήξη πλακών έχει εντοπισθεί και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη [11]. Επομένως,

συνθήκες όπως η υπερχοληστερολαιμία και η φλεγμονή ενδέχεται να προάγουν την δημιουργία και την επακόλουθη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας αλλά δεν καθορίζουν ποιες αθηρωματικές βλάβες προκαλούν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Υποθέτουμε λοιπόν ότι η απευθείας σύγκριση των ανατομικών χαρακτηριστικών ένοχων αθηρωματικών βλαβών που οδήγησαν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και σταθερών αθηρωματικών βλαβών ενδέχεται να αναδείξει τα ανατομικά και τα ρεολογικά χαρακτηριστικά που προάγουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

2.2.2 Αιμοδυναμική και ρήξη των αθηρωματικών πλακών

Παρότι ολόκληρο το αγγειακό δίκτυο εκτίθεται στην αθηροσκληρωτική δράση των συστηματικών παραγόντων κινδύνου (π.χ. υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης), οι αθηροσκληρωτικές βλάβες εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του αρτηριακού δένδρου, όπως στα πλάγια τοιχώματα των σημείων διακλάδωσης, στα πλάγια τοιχώματα των διχασμών και στο έσω τμήμα των καμπών, σημεία στα οποία παρατηρείται διαταραχή στην αιματική ροή (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Τοπική κατανομή αθηροσκληρωτικών βλαβών [22].

Οι τοπικοί αιμοδυναμικοί παράγοντες διαδραματίζουν μείζονα ρόλο στην εντόπιση και φυσική ιστορία της αθηροσκλήρωσης. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την προκαλούμενη από την αρτηριακή πίεση τοιχωματική τάση και την προκαλούμενη από την ροή του αίματος διατμητική τάση.

Η τάση αποτελεί μέτρο των εσωτερικών δυνάμεων που δημιουργούντα σε ένα σώμα λόγω των εξωτερικών δυνάμεων που ασκούνται σε αυτό. Σε μονοδιάστατο επίπεδο, η τάση σ σε N/m ή Pascal (1 N/m²=1 Pa) μπορεί να θεωρηθεί ως η κάθετη δύναμη που ασκείται ανά μονάδα επιφάνειας, σ = F/A, όπου F(N) η δύναμη που ασκείται στην επιφάνεια A (m²) (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Αναπαράσταση της τάσης σε δισδιάστατο επίπεδο.

Σε κάθε σημείο του αγγείου, για λόγους ευκολίας μπορούμε να διαιρέσουμε τις δυνάμεις που δρουν σε ένα στοιχειώδους όγκου κύβο, σε κυκλοτερή, αξονική και ακτινική κατεύθυνση (Σχήμα 3). Οι κύριες ακτινικές τάσεις ονομάζονται εφελκυστικές (tensile stress) ή θλιπτικές (compressive stress). Οι τάσεις που ασκούνται αξονικά (παράλληλα) με την επιφάνεια του αγγειακού τοιχώματος καλούνται διατμητικές (shear stress). Ένα παράδειγμα καθέτως ασκούμενης τάσης είναι αυτή που ασκεί η πίεση του αίματος στο τοίχωμα των αγγείων, ενώ ένα παράδειγμα αποτελέσματος δράσης της διατμητικής τάσης είναι η παραβολική κατανομή της ταχύτητας του αίματος σε μία διατομή του αυλού του αγγείου. Συγκριτικά με τις κάθετες τάσεις, η διατμητική τάση είναι ποσοτικά αμελητέα [23].



Σχήμα 3. Κυκλοτερής, αξονική και ακτινική τάση ασκούμενες στο αγγειακό τοίχωμα

Κατά την ακτινική διεύθυνση ασκείται η τοιχωματική τάση που οφείλεται στην πίεση του αίματος, ενώ κατά την αξονική διεύθυνση ασκείται η διατμητική τάση που οφείλεται στην ροή του αίματος.

2.2.2.1 Περιφερειακή τοιχωματική τάση

Η περιφερειακή τάση είναι μία εφελκυστική τάση η οποία ασκείται στο αγγειακό τοίχωμα από την ενδοαγγειακή πίεση του αίματος και είναι αρκετές τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από την τοιχωματική διατμητική τάση η οποία είναι η διατμητική τάση που ασκείται από τη ροή του αίματος λόγω των ιξώδων ιδιοτήτων του [24]. Η ενδοαγγειακή πίεση του αίματος ασκεί περιφερειακή τάση στο αγγειακό τοίχωμα η οποία αντισταθμίζεται από μία εφελκυστική τάση προκειμένου να διατηρηθεί η ακεραιότητα του αγγείου [25]. Αυτή η εφελκυστική τάση περιγράφεται από το νόμο του Laplace και είναι ανάλογη της ενδοαγγειακής πίεσης (P) και της διαμέτρου (r) του αγγείου και αντιστρόφως ανάλογη του πάχους του τοιχώματος, θεωρώντας ότι το αγγείο είναι ένας συμμετρικός σωλήνας με λεπτά τοιχώματα [25, 26] (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Τομή αγγείου στο οποίο επιδεικνύεται η περιφερειακή τάση (σ) στο τοίχωμα η οποία εξισορροπεί την ενδοαγγειακή πίεση (P) [27].

Εάν το πάχος του τοιχώματος (h) είναι μικρό σε σχέση με την ακτίνα του αγγείου (r), ισχύει ο νόμος του Laplace σύμφωνα με τον οποίο η περιφερειακή τάση υπολογίζεται από τη σχέση [28]:

$$\sigma = \frac{\Pr}{h}$$

Αύξηση του όγκου της αθηρωματικής πλάκας οδηγεί σε αύξηση της του πάχους του τοιχώματος και μείωση της διαμέτρου του αγγειακού αυλού (εκτός και εάν υπάρχει θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου) επομένως η περιφερειακή τάση στην αθηρωματική πλάκα μειώνεται. Επομένως η περιφερειακή τάση που ασκείται στις ινώδεις κάψες πλακών μικρών και μέσων στενώσεων είναι μεγαλύτερη από αυτή που ασκείται στις κάψες πλακών που προκαλούν σημαντικό βαθμό στένωσης στον αυλό του αγγείου εφόσον τον πάχος της κάψας και η ενδοαγγειακή πίεση είναι η ίδια. Για δεδομένη ενδοαγγειακή πίεση, η περιφερειακή τάση σε μία στένωση 50% είναι πέντε φορές μεγαλύτερη από μία στένωση 90% [25].

Επομένως οι μικρές στενώσεις υπόκεινται γενικά σε μεγαλύτερες περιφερειακές τάσεις και ενδεχομένως αυτό τις καθιστά περισσότερο ευάλωτες σε ρήξη [29, 30]. Παθολογικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι ρήξεις γίνονται σε περιοχές υψηλής περιφερειακής τάσης και ότι οι τάσεις αυτές είναι υψηλότερες από αυτές που αναπτύσσονται σε σταθερές

πλάκες [29]. Η ασβεστοποίηση της αθηρωματικής πλάκας δεν επηρεάζει την σταθερότητά της, σε αντίθεση με τη συγκέντρωση λιπιδίων που οδηγούν σε σημαντική μείωση της σταθερότητας της πλάκας [31]. Πειραματική μελέτη σε αγγειακά μοντέλα υποδεικνύει ότι η αύξηση του όγκου της πλάκας και του ποσοστού στένωσης οδηγεί σε μείωση των περιφερειακών τάσεων, ενώ όταν ο όγκος της πλάκας παραμένει σταθερός, η θετική αναδιαμόρφωση (positive remodeling) που είναι ένας μηχανισμός του αγγείου που παρατηρείται συχνά ως αντίδραση στην αύξηση του αθηρώματος, οδηγεί σε αύξηση των περιφερειακών τάσεων [26].

2.2.2.1.1 Μηχανοϋποδοχείς τοιχωματικής τάσης

Όλα τα κύτταρα και οι ιστοί υφίστανται in vivo διάφορες τάσεις και ανταποκρίνονται στο εμβιομηχανικό αυτό περιβάλλον με μία σειρά μοριακών, κυτταρικών και φαινοτυπικών μεταβολών. Η τάση διαδραματίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην ανάπτυξη των οστών, των χόνδρων, του συνδετικού ιστού, του επιθηλίου, των σκελετικών, καρδιακών και λείων μυϊκών ινών και των αιμοφόρων αγγείων. Τα κύτταρα απαντούν στις μεταβολές της τάσης με μεταβολή της μάζας, του μεταβολισμού, της εσωτερικής δομής, της πρωτεϊνικής σύνθεσης και της παραγωγής εξωκυττάριας ουσίας.



Σχήμα 5. Μηχανοϋποδοχείς τοιχωματικής τάσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα [32]

Στα ενδοθηλιακά [33] και λεία μυϊκά κύτταρα [34], η αυξημένη τοιχωματική τάση γίνεται αντιληπτή από μηχανοϋποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης (Σχήμα 5). Στους υποδοχείς αυτούς περιλαμβάνονται ιντεγκρίνες, τασεο-ευαίσθητοι δίαυλοι ιόντων, υποδοχείς με δραστικότητα τυροσινικής κινάσης και G-πρωτεΐνες [35, 36]. Οι μηχανοϋποδοχείς με τη σειρά τους διεγείρουν ένα δίκτυο ενδοκυττάριων αντιδράσεων, οδηγώντας τελικά στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως οι NF-κB και AP-1 (Σχήμα 6) [37, 38]. Οι μεταγραφικοί αυτοί παράγοντες επάγουν την έκφρασή ορισμένων προαθηρογόνων γονιδίων. Τέτοια γονίδια κωδικοποιούν αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (π.χ. ET-1), μόρια προσκόλλησης (π.χ. VCAM-1, ICAM-1), χημειοτακτικούς παράγοντες (π.χ. MCP-1), κυτταροκίνες (π.χ. TNF-α, IL-1), οξειδωτικά ένζυμα (π.χ. NADPH οξειδάση, ξανθινοοξειδάση), αυξητικούς παράγοντες (π.χ. Bpm)[35, 36, 39].



Σχήμα 6. Μηχανοδιάδοση τοιχωματικής και διατμητικης τάσης [35]

Η αυξημένη τοιχωματική τάση διεγείρει μηχανοϋποδοχείς της ενδοθηλιακής μεμβράνης, πυροδοτώντας ένα ενδοκυττάριο δίκτυο αντιδράσεων που καταλήγουν στην ενεργοποίηση κινασών ΜΑΡΚ ή στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Τελικά, μέσω επαγωγής διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων και ρύθμισης της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων, η μορφολογία και η λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων τροποποιείται (ΕC: ενδοθηλιακό κύτταρο, TKR: υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης).

2.2.2.2 Απότομη αύξηση ή μείωση της ενδοαγγειακής πίεσης

Έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα με προχωρημένη αθηρωμάτωση ότι η πρόκληση απότομης αύξησης της ενδοαγγειακής πίεσης οδηγεί σε ρήξη των πλακών και το σχηματισμό θρόμβων [40, 41]. Έχει υποτεθεί λοιπόν ότι η απότομη αύξηση της ενδοαγγειακής πίεσης σε συνδυασμό με ζημιά στο ενδοθήλιο μπορεί να προκαλέσει φθορά και ρήξη και σε αθηροσκληρωτικές αρτηρίες στον άνθρωπο [42]. Η απότομη πτώση της πίεσης κατά μήκος μία βλάβης μπορεί επίσης να προκαλέσει της ρήξη της πλάκας καθώς προκαλούνται απότομες αυξήσεις των αξονικών εφελκυστικών τάσεων [43]. Μια τέτοια μείωση της πίεσης μπορεί να παραμορφώσει μια ευάλωτη πλάκα και να προκαλέσει σημαντική αξονική καταπόνηση [23].

2.2.2.3 Μηχανική διατμητική τάση

Η περιφερειακή τοιχωματική τάση προκαλεί περιφερειακή επιμήκυνση του αγγειακού τοιχώματος με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται διατμητικές τάσεις ανάμεσα στα επάλληλα στρώματα του αγγειακού τοιχώματος. Όταν η μηχανική διατμητική τάση είναι ισχυρότερη από την συνεκτική δύναμη που κρατά ενωμένα επάλληλα τοιχωματικά στρώματα, παρατηρείται διαχωρισμός και ρήξη του τοιχώματος [44]. Υψηλή μηχανική διατμητική τάση μπορεί να αναπτυχθεί σε αθηρωματικές πλάκες μεταξύ στρωμάτων με διαφορετική σκληρότητα [45]. Απασβεστωμένες περιοχές και τα υγιή γειτονικά τμήματα ενδέχεται να διαχωριστούν προκαλώντας ρήξη της πλάκας [44, 46]. Η μηχανική διατμητική τάση και η περιφερειακή τάση ενδέχεται να συμμετέχουν στη ρήξη μιας αθηρωματικής καθώς οι περιοχές με υψηλή μηχανική διατμητική τάση συχνά συμπίπτουν με αυτές υψηλής περιφερειακής τάσης [44].

2.2.2.4 Περιφερειακή παραμόρφωση

Η διάδοση του αιματικού παλμού προκαλεί μεταβολή στο μέγεθος και το σχήμα του αγγειακού αυλού, με αποτέλεσμα να παραμορφώνονται και να κάμπτονται οι αθηρωματικές πλάκες, ειδικότερα οι μαλακές. Οι φυσιολογικές αρτηρίες μεταβάλουν το μέγεθος του αυλού τους κατά περίπου 10% μεταξύ διαστολής και συστολής [44], ενώ με τη ηλικία και όταν υπάρχει αθηρωμάτωση η μεταβολή αυτή μειώνεται λόγω αυξημένης αρτηριακής σκληρότητας [47]. Οι συμμετρικές αθηρωματικές πλάκες, οι πλάκες δηλαδή που αναπτύσσονται περιμετρικά του αγγειακού τοιχώματος παραμορφώνονται λιγότερο από τις μη συμμετρικές πλάκες. Οι μη συμμετρικές πλάκες κάμπτονται κυρίως στα άκρα τους, δηλαδή στο σημείο ανάμεσα στην σκληρότερη πλάκα και το περισσότερο εύκαμπτο υγιές τμήμα του αγγείου. Η επαναλαμβανόμενη αυτή κάμψη μπορεί μακροπρόθεσμα να αδυνατίσει και να οδηγήσει σε αυθόρμητη ρήξη της πλάκας, ενώ μία απότομη κάμψη του αγγείου μπορεί να προκαλέσει τη ρήξη μιας ευάλωτης πλάκας [45].

2.2.2.5 Επιμήκης κάμψη

Οι στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς είναι προσκολλημένες στο παλλόμενο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα να υφίστανται επιμήκη παραμόρφωση λόγω αξονικής κάμψης και έκτασης [45]. Η γωνία κάμψης έχει συσχετισθεί αγγειογραφικά με την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου [48], ενώ έχει παρατηρηθεί ότι τα τμήματα της αρτηρίας τα οποία υφίστανται μεγαλύτερη παραμόρφωση είναι αυτά στα οποία παρατηρούνται συχνότερα ρήξεις των αθηρωματικών πλακών [49]. Η μακροχρόνια κάμψη ενδέχεται να αδυνατίσει την πλάκα ενώ μία ξαφνική κάμψη μπορεί να προκαλέσει ρήξη μας ευάλωτης πλάκας. Κατά τη διάρκεια της αρτηριακής κάμψης ιδιαίτερα υψηλές τάσεις αναπτύσσονται στις περιοχές των διακλαδώσεων μεταξύ του κεντρικού αγγείου και των κλάδων του [50, 51].

2.2.2.6 Τοιχωματική διατμητική τάση

Τοιχωματική διατμητική τάση ονομάζεται η εφαπτόμενη στο αγγειακό τοίχωμα δύναμη ανά μονάδα επιφανείας που ασκείται από τη ροή του αίματος στο αγγείο και οφείλεται στην τριβή που αναπτύσσεται μεταξύ των έμμορφων στοιχείων του αίματος και του ενδοθηλίου. Υπολογίζεται από το γινόμενο της δυναμικής γλοιότητας του αίματος (μ) με τον ρυθμό μεταβολής της ταχύτητας ροής του αίματος κοντά στο αγγειακό τοίχωμα (wall shear rate – WSR) [28, 52, 53] (Σχήμα 7):



Σχήμα 7. Σχηματική αναπαράσταση της τοιχωματική διατμητικής τάσης (WSS) στο αγγειακό τοίχωμα.

Το WSS υπολογίζεται από τον τύπο [28]:

$$WSS = \mu \cdot WSR = \mu \frac{du}{dr}$$

όπου μ το δυναμικό ιξώδες του αίματος και du/dr ο ρυθμός μεταβολής της ταχύτητας ροής πλησίον του αγγειακού τοιχώματος.

Στην περίπτωση σταθερής (μη-παλμικής) και στρωτής ροής σε ένα ευθύγραμμο αγγειακό τμήμα αποδεικνύεται ότι το WSS μπορεί να προσεγγισθεί από τη φόρμουλα των Hagen-Poiseuille [28, 52] :

$$WSS = \frac{4\mu Q}{\pi \cdot r^3}$$

Όπου Q η ροή και r η ακτίνα του αγγείου. Επομένως η έννοια του WSS εμπεριέχει δύο πολύ σημαντικούς παράγοντες, την γλοιότητα του αίματος και την ταχύτητα ροής.

Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα θεωρείται ότι περιοχές του αγγειακού δικτύου, στις οποίες παρατηρείται χαμηλό WSS σε σχέση με τα γειτονικά αγγειακά τμήματα είναι πιο ευάλωτες στην αθηρογένεση, όπως προτάθηκε αρχικά από τους Caro et al [54, 55]. Το χαμηλό WSS ερεθίζει ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενεργοποιώντας έναν καταρράκτη ενδοκυττάριων αντιδράσεων, οι οποίες καταλήγουν στην αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Πολλές μετέπειτα μελέτες επαλήθευσαν τη συσχέτιση WSS με την αθηρωμάτωση [56-59] και έδειξαν ότι η ανάπτυξη των αθηρωματικών πλάκων είναι πιο συχνή στα εξωτερικά τοιχώματα των αγγειακών διακλαδώσεων και στα εσωτερικά τοιχώματα αγγειακών τμημάτων με έντονη καμπυλότητα, δηλαδή σε περιοχές στις οποίες το WSS είναι χαμηλό σε σχέση τα γειτονικά αγγειακά τμήματα [56, 60, 61].

Η ροή ενός υγρού διαμέσου ενός σωλήνα εξαρτάται από την ταχύτητα της ροής και την παρουσία γεωμετρικών ανωμαλιών ή εμποδίων. Η ροή ενός υγρού μπορεί να είναι είτε γραμμική ή στροβιλώδης (Σχήμα 8Α). Ο όρος γραμμική ροή αναφέρεται σε συνεχή ροή η οποία περαιτέρω διακρίνεται σε αδιατάρακτη γραμμική ροή που χαρακτηρίζεται από απρόσκοπτη ροή και ανώμαλη γραμμική ροή που χαρακτηρίζεται από περιοχές με ανάστροφη ροή ή περιφερειακό στροβιλισμό. Στη στροβιλώδη ροή η ταχύτητα σε ένα δεδομένο σημείο είναι συνεχώς διαφορετική, παρά το ότι η συνολική ροή παραμένει

σταθερή. Για ένα δεδομένο γεωμετρικό σχήμα η ύπαρξη γραμμικής ή στροβιλώδους ροής καθορίζεται από τις μονάδες Reynolds (Re). Για χαμηλές τιμές Reynolds η ροή είναι γραμμική, ενώ για υψηλές τιμές Reynolds (>2000) η ροή γίνεται στροβιλώδης [62].

Η πάλλουσα (ασταθής) φύση της ροής του αίματος σε συνδυασμό με την πολύπλοκη γεωμετρία των στεφανιαίων, καθορίζουν τη διατμητική τάση, η οποία έχει συγκεκριμένη φορά και μέγεθος (Σχήμα 8Β) [63] . Σε σχετικά ευθέα τμήματα αρτηριών, η διατμητική τάση είναι πάλλουσα με σταθερή φορά και μέγεθος το οποίο κυμαίνεται μέσα σε ένα εύρος μεταξύ 1.5 έως 7.0 Pa κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου ενώ ο χρονικός μέσος όρος της πάλλουσας διατμητικής τάσης είναι θετικός. Αντιθέτως, σε γεωμετρικά ανώμαλες περιοχές όπου παρατηρείται ανώμαλη γραμμική ροή, η πάλλουσα ροή δημιουργεί χαμηλή ή/και κυμαινόμενη διατμητική τάση. Ο όρος χαμηλή διατμητική τάση αναφέρεται στη διατμητική τάση που έχει σταθερή φορά σε κάθε δεδομένο σημείο, αλλά χαρακτηρίζεται από περιοδικά κυμαινόμενο μέγεθος που έχει ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά χαμηλό χρονικό μέσο όρο (<1 Pa). Η χαμηλή διατμητική τάση τυπικά παρατηρείται στα έσω τμήματα των καμπών, καθώς και σε μεταστενωτικές περιοχές. Η κυμαινόμενη διατμητικη τάση αναφέρεται σε διπλής φοράς διατμητική τάση με περιοδικά κυμαινόμενο μέγεθος κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά χαμηλό χρονικό μέσο όρο (συνήθως κοντά στο 0 N/m²). Η κυμαινόμενη διατμητική τάση παρατηρείται κυρίως σε προστενωτικές περιοχές, στα πλάγια τοιχώματα των διχασμών και πλησίον των σημείων διακλάδωσης [63].



Σχήμα 8. Μορφές ροής (Α) και μορφές διατμιτικής τάσης (Β) [63]

Πέρα από τις χρονικές διακυμάνσεις, η διατμητική τάση παρουσιάζει σημαντικές χωρικές διακυμάνσεις, ιδιαιτέρως σε γεωμετρικά ανώμαλες περιοχές, με αποτέλεσμα τη δημιουργία υψηλών χωρικών κλίσεων που επίσης εμπλέκονται στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης [64, 65].

Αν και η συσχέτιση του WSS με την δημιουργία αθηρωματικών πλακών έχει μελετηθεί και προσδιορισθεί ικανοποιητικά, η επίδρασή του στην ρήξη των πλακών δεν έχει αποσαφηνισθεί. Επειδή το WSS είναι αντιστρόφως ανάλογο του κύβου της ακτίνας του αγγείου [28, 52], μια μικρή μείωση της ακτίνας επιφέρει σημαντική αύξηση του WSS. Στην πραγματικότητα, η ροή σε μία στενωτική περιοχή έχει ως αποτέλεσμα το WSS να αυξηθεί περισσότερο από ότι αναμένεται από την επίδραση της μείωσης της ακτίνας διότι η στένωση επιφέρει αλλαγή στο προφίλ της ταχύτητας με αποτέλεσμα η ταχύτητα κοντά στο τοίχωμα να αλλάζει ταχύτερα και επομένως το WSS αυξάνεται ακόμη περισσότερο [25]. Σε μία στένωση της τάξης του 50% οι διατμητικές τάσεις που αναπτύσσονται επί της αθηρωματικής πλάκας είναι δυνητικά ικανές να προκαλέσουν ενδοθηλιακή φθορά [66]. Η φθορά του ενδοθηλίου ενδέχεται να αυξάνει την πιθανότητα ρήξης της πλάκας σε περιοχές που το WSS είναι υψηλό [67]. Το υψηλό WSS έχει επίσης συσχετισθεί με τη λέπτυνση της ινώδους κάψας των πλακών [68]. Η κατανομή του WSS κατά μήκος της κάψας της αθηρωματικής πλάκας δεν είναι ομοιόμορφη, το WSS είναι υψηλότερο στην εγγύς βάση της κάψας και χαμηλότερο στην άπω. Καθώς η ρήξη των πλακών παρατηρείται συνήθως στη άπω βάση, το υψηλό WSS ενδέχεται να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας αποσταθεροποίησης και ρήξης της πλάκας [24]. Στην άπω βάση της κάψας όπου το WSS είναι χαμηλό, ενδέχεται να ενισχύεται η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων [69] και να προάγεται η αθηροσκλήρωση [23] αλλά η πιθανότητα ρήξη της πλάκας είναι χαμηλή. Σε μία μελέτη θανατηφόρων ισχαιμικών επεισοδίων βρέθηκε ότι η ρήξη της πλάκας παρατηρείται συχνότερα στις πλευρικές βάσεις της κάψας σε σχέση με περιοχές στο μέσον της κάψας [70]. Σε μία άλλη όμως μελέτη θανατηφόρων ισχαιμικών επεισοδίων βρέθηκε ότι η ρήξη παρατηρείται κυρίως στο μέσο της κάψας στα περιστατικά που συνέβησαν κατά τη διάρκεια άσκησης, ενώ στα περιστατικά κατά τη διάρκεια ηρεμίας η ρήξη εντοπίζεται κυρίως στις πλευρικές βάσεις [71]. Επομένως η ρήξη των αθηρωματικών πλακών είναι μία σύνθετη διαδικασία στην οποία ενδέχεται να συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες όπως η αρτηριακή πίεση και η περιφερειακή τάση.

2.2.2.6.1 Μηχανοϋποδοχείς διατμητικής τάσης

Στις επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων υπάρχει πληθώρα μηχανοϋποδοχέων ικανών να εντοπίζουν και να απαντούν σε ερεθίσματα διατμητικής τάσης (Σχήμα 9) [37, 72-74]. Μετά την ενεργοποίηση των μηχανοϋποδοχέων πυροδοτείται ένα πολύπλοκο δίκτυο από διάφορες ενδοκυττάριες οδούς, μια διαδικασία γνωστή ως μηχανοδιάδοση η οποία απεικονίζεται με λεπτομέρεια στην Εικόνα 24. Η πλειονότητα αυτών των οδών οδηγεί στην ενεργοποίηση των κινασών MAPKs και τελικά στη φωσφορυλίωση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο NF-κB και η πρωτεΐνη AP-1. Αυτές οι πρωτεΐνες συνδέονται με μηχανοευαίσθητα γονίδια επάγοντας ή αναστέλλοντας την έκφρασή τους, ρυθμίζοντας με τον τρόπο αυτό την ενδοθηλιακή λειτουργία και μορφολογία [72, 75, 76].



Σχήμα 9. Ενδοθηλιακή μηχανοδιάδοση της διατμητικής τάσης [72]

Η τοπική διατμητική τάση (ESS) γίνεται αντιληπτή από ενδοθηλιακούς μηχανοϋποδοχείς, όπως αντλίες ιόντων (K+, Ca2+, Na+, Cl -), G πρωτεΐνες, μεμβρανικά κυστίδια (caveolae), υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης (TKRs), NADPH οξειδάση, οξειδάση της ξανθίνης (XO) και διπλοστιβάδα λιπιδίων της μεμβράνης. Επιπλέον η μηχανοδιάδοση της διατμητικής τάσης γίνεται διαμέσου του κυτταροσκελετού στη βασική ενδοθηλιακή επιφάνεια, όπου συγκεκριμένες ιντεγκρίνες καθώς και ένα μηχανοευαίσθητο σύμπλεγμα που αποτελείται από PECAM-1 και Flk-1 ενεργοποιούνται κατ' αντιστοιχία και ξεκινούν ένα καταρράκτη αντιδράσεων. Οι ενεργοποιημένες ιντεγκρίνες ενδοκυττάριων υπόκεινται σε φωσφορυλίωση και ενεργοποιούν ένα πολύπλοκο σύμπλεγμα κινασών της τυροσίνης (FAK, c-Src, Shc, paxillin και p130CAS), πρωτεΐνών προσαρμογής (Grb2, Crk) και παραγόντων ανταλλαγής γουανίνης (Sos, C3G), ενεργοποιώντας με τον τρόπο αυτό την GTPαση της οικογένειας Ras. Οι ενεργοποιημένες Ras διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην

ενδοκυττάρια μεταγωγή της διατμητικής τάσης, καθώς πυροδοτούν πληθώρα παράλληλων καταρρακτών σερινοκινασών. Κάθε μια από αυτές τις κινάσες φωσφορυλιώνει και έτσι ενεργοποιεί την επόμενη με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κινασών MAPKs. Εκτός από τη μηχανομεταγωγή μέσω ιντεγκρινών, η διατμητική τάση ενεργοποιεί και άλλους ενδοκυττάριους καταρράκτες αντιδράσεων. Οι καταρράκτες αυτοί περιλαμβάνουν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) από την NADPH οξειδάση και την XO, την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), την ενεργοποίηση μικρών GTPασών της οικογένειας Rho, την απελευθέρωση της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO (eNOS), καθώς και την ενεργοποίηση του καταρράκτη της κινάσης PI3K-Akt. Εν τέλει, όλοι οι ανωτέρω οδοί οδηγούν στη φωσφορυλίωση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο NF-κB και η πρωτεΐνη AP-1. Αυτές οι πρωτεΐνες συνδέονται με μηχανοευαίσθητα γονίδια επάγοντας ή λειτουργία και μορφολογία.



Σχήμα 10. Αθηροσκληρωτικός ρόλος χαμηλής διατμητικής τάσης. Υπερέκφραση προαθηρογόνων μορίων και υποέκφραση αθηροπροστατευτικών μορίων [72]

Σε αρτηριακές περιοχές με αδιατάρακτη ροή, όπου η διατμητική τάση κυμαίνεται εντός φυσιολογικών ορίων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν διάφορα αθηροπροστατευτικά γονίδια, αναστέλλοντας παράλληλα την έκφραση προ-αθηρογόνων γονιδίων [72, 77]. Σε αντίθεση, σε περιοχές με χαμηλή και διαταραγμένη ροή όπου παρατηρείται χαμηλή διατμητική τάση, τα αθηροπροστατευτικά γονίδια καταστέλλονται, ενώ ενισχύεται η έκφραση των προαθηροσκληρωτικων γονιδίων προάγοντας έτσι την αθηροσκληρωτική διαδικασία (Σχήμα 10) [72, 77].

3 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΑΓΓΕΙΩΝ

3.1.1 Εισαγωγή

Οι στεφανιογραφίες αποτελούνται από μία σειρά δισδιάστατων απεικονίσεων των τρισδιάστατων δομών των στεφανιαίων αγγείων σε διάφορες προβολές μέσω των οποίων οι επεμβατικοί καρδιολόγοι εκτιμούν την γεωμετρία του αρτηριακού δέντρου [78]. Ωστόσο, ακόμη και οι στεφανιογραφίες που εκτελούνται από έμπειρους καρδιολόγους παρουσιάσουν διάφορες δυσκολίες και σφάλματα όπως υποεκτίμηση του μήκους ενός αγγειακού τμήματος, αλληλοεπικάλυψεις των αρτηριών και αδυναμία εκτίμησης της έκφισης των κλάδων [79-84]. Η ελαχιστοποίηση της φαινόμενης βράχυνσης και της αλληλοεπικάλυψης των αγγείων είναι απαραίτητη για την ποσοτική αξιολόγηση του μήκους του αγγείου, της διαμέτρου του αγγείου και της σοβαρότητας της αγγειακής στένωσης. Επιπλέον, σημαντικά ανατομικά χαρακτηριστικά όπως η καμπυλότητα των αγγείων, η στρέψη των αγγείων και οι γωνίες που σχηματίζουν οι κλάδοι με το βασικό αγγείο δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τις δισδιάστατες προβολές [85, 86]. Για να αξιολογηθούν τα χαρακτηριστικά αυτά είναι απαραίτητη μία τρισδιάστατη περιγραφή της γεωμετρίας των αγγείων. Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής αναπτύχθηκε μέθοδος τρισδιάστατης ανακατασκευής των στεφανιαίων αγγείων από δύο δισδιάστατες εικόνες βασισμένη στην έννοια της επιπολικής γεωμετρίας. Η ακρίβεια της μεθόδου ανακατασκευής επαληθεύτηκε ενάντια σε μοντέλα στεφανιαίων αγγείων από ένα εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό (Amira -FEI Visulazation Science Group) το οποίο τροφοδοτήθηκε από εικόνες αξονικής στεφανιογραφίας από ασθενείς για τους οποίους ήταν διαθέσιμες τόσο συμβατικές όσο και αξονικές στεφανιογραφίες.

3.1.2 Μέθοδος

3.1.2.1 Ανακατασκευή της μέσης γραμμής του αγγείου

Για την ανακατασκευή της μέσης γραμμής του αγγείου χρησιμοποιούνται δύο εικόνες του στεφανιαίου αγγείου οι οποίες έχουν ληφθεί από διαφορετική γωνία προβολής. Σε κάθε εικόνα αναγνωρίζονται και επισημαίνονται ταυτόσημα σημεία τα διακλαδώσεων του βασικού αγγείου.

Τα βήματα που ακολουθώνται στη διαδικασία ανακατασκευής είναι τα εξής:

- Ο χρήστης επιλέγει από τις DICOM εικόνες τις δύο προβολές που θα χρησιμοποιήσει
- Οι δύο επιλεγμένες προβολές πρέπει να διαφέρουν τουλάχιστον κατά 40° μεταξύ τους
- Από την κάθε προβολή επιλέγει το frame σε τελοδιαστολή σε σχέση με το συγχρονισμένο ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Ο χρήστης ορίζει στις δύο προβολές τα εξής κοινά σημεία:
 - ο την αρχή του βασικού αγγείου (LAD, LCx)
 - ο το τέλος του βασικού αγγείου
 - ο δύο ή περισσότερα ταυτόσημα σημεία διχασμών κατά μήκος του αγγείου
- Επισημαίνει γραφικά την «διαδρομή» του κάθε αγγειακού τμήματος μεταξύ των σημείων διχασμού
- Επισημαίνει γραφικά τη διαδρομή του κάθε κλάδου μετά το σημείο του διχασμού
- Επισημαίνει σε μία από τις δύο προβολές την αρχή και το τέλος της βλάβης (ένοχης ή σταθερής) καθώς και το σημείο της μέγιστης στένωσης

Στις παρακάτω εικόνες φαίνονται χαρακτηριστικά στηγμιότυπα από την παραπάνω διαδικασία (Σχήμα 11 έως Σχήμα 17).



Σχήμα 11. Επιλογή προβολών και τελοδιαστολικών frames στις δύο προβολές της στεφανιογραφίας από το DICOM Viewer. Η επιλογή των τελοδιαστολικών frames γίνεται με βάση το συγχρονισμένο ηλεκτροκαρδιογράφημα που απεικονίζεται στο κάτω μέρος.



Σχήμα 12. Εισαγωγή των επιλεγμένων προβολών στην εφαρμογή τρισδιάστατης ανακατασκευής της μέσης. Αρχικά γίνεται καθορισμός της αρχής του αγγείου (LAD) στις δύο προβολές και κατόπιν των σημείων διακλαδώσεων στις δύο προβολές κατά μήκος του LAD. Στο παραπάνω παράδειγμα καταχωρήθηκαν τέσσερα σημεία διακλαδώσεων.



Σχήμα 13. Κατόπιν γίνεται γραφική επισήμανση της διαδρομής του αγγείου μεταξύ των διαδοχικών κοινών σημείων στις δύο προβολές



Σχήμα 14. Κατόπιν γίνεται γραφική επισήμανση της διαδρομής των κλάδων στις δύο προβολές



Σχήμα 15. Τέλος γίνεται επισήμανση της στένωσης με τρία σημεία: (1) αρχή της στένωσης, (2) σημείο μέγιστης στένωσης και (3) τέλος της στένωσης



Σχήμα 16. Μετά την παραπάνω διαδικασία εκτελείται η τρισδιάστατη ανακατασκευή της μέσης γραμμής του LAD και των τεσσάρων επιλεγμένων κλάδων.



Σχήμα 17. Το μοντέλο της μέσης γραμμής μπορεί να περιστραφεί και να γίνει θέαση από οποιαδήποτε γωνία προβολής.

Η τρισδιάστατη περιγραφή της μέσης γραμμής του κάθε αγγειακού τμήματος μεταξύ δύο διαδοχικών σημείων διακλάδωσης για το βασικό αγγείο και τους κλάδους επιτυγχάνεται με τη μεθοδολογία που περιγράφεται στο Παράρτημα Α1 βάση της έννοιας της επιπολικής γεωμετρίας (Σχήμα 18) [87].



Σχήμα 18. Οι δύο προβολές του αγγειακού δέντρου που χρησιμοποιούνται στην ανακατασκευή του τρισδιάστατου μοντέλου βάση της έννοιας της επιπολικής γεωμετρίας.

Οι γεωμετρικοί παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη στην ανακατασκευή περιλαμβάνουν την απόσταση μεταξύ λυχνίας-ενισχυτή εικόνας (source to intensifier distance – SID), το

μέγεθος του ενισχυτή εικόνας (FOV) και τις γωνίες λήψη της κάθε προβολής (PositionerPrimaryAngle και PositionerSecondaryAngle). Οι πληροφορίες αυτές εξάγωνται αυτόματα από τα Headers των DICOM εικόνων.

Από την τρισδιάστατη ανακατασκευή της μέσης γραμμής του αγγείου και από τα σημεία ενδιαφέροντος που έχει ορίσει ο χρήστης όπως τα σημεία διακλαδώσεων και της στένωσης το λογισμικό εξάγει τα εξής δεδομένα:

- την απόσταση της βλάβης από την αρχή του αγγείου
- την απόσταση της βλάβης από τις εκφύσεις των κλάδων κατά μήκος του αγγείου
- το μήκος της βλάβης
- την καμπυλότητα του αγγείου στην περιοχή της βλάβης
- τις γωνίες που σχηματίζουν οι κλάδοι σε σχέση με το βασικό αγγείο

3.1.2.2 Ανακατασκευή του αυλού του αγγείου

Η ανακατασκευή του αυλού του αγγείου έγινε με τη χρήση του εμπορικού προγράμματος QCA (Quantitative Coronary Angiogrpahy) Medis QCA-CMS. Η διαδικασία για την προσδιορισμό του αυλού είναι η εξής:

- Οι εικόνες της στεφανιογραφίας που χρησιμοποιήθηκαν στην ανακατασκευή της μέσης γραμμής εισάγονται στο πρόγραμμα QCA
- Πραγματοποιείται βαθμονόμηση των εικόνων σε σχέση με το γνωστό πάχος του διαγνωστικού καθετήρα της στεφανιογραφίας ο οποίος στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχει πάχος 7F (1F=0.33mm)
- Στις βαθμονομημένες εικόνες γίνεται μέτρηση του πάχους των αγγειακών τμημάτων του βασικού αγγείου και των κλάδων. Σε κάθε αγγειακό τμήμα γίνεται μέτρηση του πάχους τους αυλού στη αρχή και στο τέλος του τμήματος ώστε να υπολογισθεί η μείωση του πάχους κατά μήκους του αγγείου (φαινόμενο tapering των αγγείων)

Από τις παραπάνω μετρήσεις εξάγονται οι διάμετροι όλων των αγγειακών τμημάτων ενδιαφέροντος γίνεται η υπόθεση ότι η διάμετρος του αγγείου σε όλες τις προβολές είναι ίση, δηλαδή ότι τα αγγεία είναι κυλινδρικά.

Στις παρακάτω εικόνες φαίνονται χαρακτηριστικά στηγμιότυπα από την παραπάνω διαδικασία (Σχήμα 19 και Σχήμα 20).



Σχήμα 19. Βαθμονόμηση της εικόνας σε σχέση με το διαγνωστικό καθετήρα ο οποίος είναι γνωστού πάχους. Στην παραπάνω εικόνα έχει γίνει μεγένθυνση για να απεικονισθεί ευκρινέστερα ο καθετήρας.



Σχήμα 20. Μέτρηση της διαμέτρου των αγγειακών τμημάτων του LAD και των κλάδων του

3.1.2.3 Ανακατασκευή τελικού μοντέλου αγγείων

Η ανακατασκευή του τελικού μοντέλου των αγγείων (μέση γραμμή και αυλού) έγινε συνδυάζοντας τα δεδομένα της τρισδιάστατης μέσης γραμμής που εξήχθηκε από τον αλγόριθμο ανακατασκευής και των διαμέτρων που εξήχθησαν από τις βαθμονομημένες εικόνες θεωρώντας τα αγγεία κυλινδρικά και λαμβάνοντας υπόψη τη μείωση της διαμέτρου του αυλού κατά μήκος του αγγείου.

Η ανακατασκευή των τελικών μοντέλων έγινε με το εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό Dassault Systèmes SolidWorks στο οποίο εισήχθη η γεωμετρική περιγραφή της μέσης γραμμής του κεντρικού αγγείου και των κλάδων. Κατόπιν στην αρχή και στο πέρας του κάθε αγγειακού τμήματος τοποθετήθηκαν κάθετα στην εκάστοτε θέση κύκλοι με διάμετρο ίσης με το πάχος του αγγείου στο σημείο αυτό με το κέντρο του κύκλου επάνω στη μέση γραμμή του αγγείου. Ο αυλός του αγγείου σε κάθε αγγειακό τμήμα υλοποιήθηκε με κόλουρους κώνους με μεγάλη και μικρή βάση με διαμέτρους αυτές που μετρήθηκαν από τις βαθμονομημένες εικόνες (Σχήμα 21).



Σχήμα 21. Υλοποίηση αυλού αγγείου με κόλουρους κώνους

Η τελική μορφή ενός από τα υλοποιημένα μοντέλα LAD με τέσσερεις κλάδους απεικονίζεται στο Σχήμα 22.



Σχήμα 22. Τελικό μοντέλο πρόσθιου κατιόντα κλάδου με τέσσσερεις κλάδου.

Στα σημεία των στενώσεων η διαδικασία επαναλήφθηκε στην αρχή, στο σημείο της μέγιστης στένωσης και στο τέλος της στένωσης (Σχήμα 23).



Σχήμα 23. Υλοποίηση στην εφαρμογή Solidworks αγγειακού τμήματος με στένωση (βέλος)

3.1.2.4 Λήψη εικόνων συμβατικής στεφανιογραφίας

Χρησιμοποιήθηκε στεφανιογραφικό ακτινοσκοπικό μηχάνημα Philips Integris 3000H με διάταξη λυχνίας κάτω από το ακτινολογικό τραπέζι και ενισχυτή εικόνας επάνω από το ακτινολογικό τραπέζι. Οι προβολές που ληφθησαν κατά την εξέταση ήταν LAO, 30° LAO caudal, 30° LAO cranial, anteroposterior με cranial and caudal γωνίωση, RAO, 30° RAO caudal, και 30° RAO cranial και left lateral. Στις λήψεις καταγράφεται επίσης το ηλεκτροκαρδιογράφημα του εξεταζόεμνου και έτσι είναι δυνατό να καθορισθεί η φάση του καρδιακού κύκλου του κάθε frame. Οι εικόνες αποθεκεύονταν μορφή αρχείου DICOM 3.0 (Σχήμα 24).



Σχήμα 24. Σύστημα στεφανιογραφίας

3.1.2.5 Λήψη εικόνων αξονικής στεφανιογραφίας

Εντοπίστηκαν τέσσερεις ασθενείς για τους οποίους εκτός από κλασσική στεφανιογραφία υπήρχε διαθέσιμη και αξονική στεφανιογραφία. Όλες οι αξονικές στεφανιογραφίες έγιναν σε αξονικό τομογράφο 64 τομών Siemens Sensation 64 με τις εξής παραμέτρους λήψης: τάση 120 kVp, φορτίο 515mAs, χρόνο περιστροφής 0.37s, πάχος τομής 64×0.6mm, βήμα 0.24 and ανάλυση 0.4×0.4×0.4mm³. Ένα μπόλους 100ml ιοδιούχου σκιαγραφικού (Visipaque 320, Amersham Health) ακολουθούμενο από 60ml από αλατούχο διάλυμα ενέθηκε με ρυθμό 5ml/s. Το μπόλους ανιχνεύθηκε ορίζοντας περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) στην ανιούσα αορτή και η λήψη ξεκίνησε αυτόματα 4s αφού το σήμα στην περιοχή μειώθηκε κατά 100HU. Επειδή οι υψηλοί καρδιακοί ρυθμοί επηρεάζουν την ποιότητα της απεικόνισης, οι εξεταζόμενοι με καρδιακό ρυθμό μεγαλύτερο από 65 bpm έλαβαν βblockers. Έγινε αναδρομική ανακατασκευή των εικόνων με πάχος τομής 0.75mm με χρήση φίλτρου medium-sharp kernel (B35f). Στην ανακατασκευή χρησιμοποιήθηκε η καρδιακή φάση η οποία είχε την καλύτερη ποιότητα απεικόνισης (λιγότερα artifacts κίνησης) κατά την κρίση του ακτινολόγου. Η φάση αυτή για τους τέσσερεις ασθενείς ήταν αντίστοιχα στο 55%, 65%, 70% and 70% του διαστήματος. Στο Σχήμα 25 φαίνονται οι εικόνες του ελήφθησαν από την αξονική στεφανιογραφία ενός ασθενούς και ο τρόπος με τον οποίο έγινε η τμηματοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών στις τομές στο οβελιαίο και μετωπιαίο επίπεδο. Στο Σχήμα 25α και 25β φαίνονται οι τομές του μυοκαρδίου στις οποίες έγινε με
ημιαυτόματο τρόπο η τμηματοποίηση του αυλού των τριών στεφανιαίων αρτηριών και στο Σχήμα 25γ φαίνεται το τελικό μοντέλο των τριών αρτηριών (χωρίς τους κλάδους τους). Η τμηματοποίηση έγινε με το εμπορικά διαθέσιμο εργαλείο FEI Amira 3D [88].



Σχήμα 25. Οι οβελιαίες και μετωπιαίες τομές του μυοκαρδίου στις οποίες έγινε η τμηματοποίηση των στεφανιαίων αγγείων (α και β) και το τελικό μοντέλο των στεφανιαίων αρτηριών που προέκυψε από την αξονική στεφανιογραφία.

3.1.3 Αποτελέσματα

Υλοποιήθηκαν με τον τρόπο που περιγράφονται στην ενότητα «Μέθοδος» ανακατασκευές των στεφανιαίων αρτηριών για τους τέσσερεις ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμες εκτός από τις συμβατικές στεφανιογραφίες και αξονικές στεφανιογραφίες. Επομένως για κάθε ασθενή προέκυψαν δύο μοντέλα, ένα βασισμένο στις δισδιάστατες εικόνες τις συμβατικής στεφανιογραφίας και ένα βασισμένο στις τομές της αξονικής στεφανιογραφίας.

3.1.3.1 Επιβεβαίωση αποτελεσμάτων

Για την επιβεβαίωση του αλγορίθμου ανακατασκευής από τις δισδιάστατες εικόνες θεωρήσαμε ότι η αξονική στεφανιογραφία αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς (gold standard) για την ανακατασκευή τρισδιάστατων δομών. Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων του αλγορίθμου ανακατασκευής έγινε με (α) ποιοτικό τρόπο εξετάζοντας οπτικά την αλληλοεπικάλυψη των μοντέλων των αγγείων που προέκυψαν από την κλασική και από τη αξονική στεφανιογραφία και (β) ποσοτικό συγκρίνοντας την κατεύθυνση της μέσης γραμμής κατά μήκος του αγγείου για τα δύο μοντέλα

3.1.3.1.1 Οπτική αξιολόγηση

Στο Σχήμα 26 φαίνονται τα δύο μοντέλα σε αλληλοεπικάλυψη από τρεις διαφορετικές γωνίες θέασης (View 1, View 2 καιView v3) για τους τέσσερεις ασθενείς (a, b,c και d). Γενικά φαίνεται ότι υπάρχει ικανοποιητική σύμπτωση επομένως τα αποτελέσματα του αλγορίθμου είναι γενικά ακριβή. Αυτό αφορά τόσο το βασικό αγγείο (LAD ή LCx) όσο και τους κλάδους των βασικών αγγείων.



Σχήμα 26. Απεικονίζονται τα μοντέλα που προέκυψαν από την αξονική στεφανιογραφία (ανοικτό γκρι) σε επικάλυψη με τα μοντέλα του αλγορίθμου ανακατασκευής (σκούρο γκρι) για τους τέσσερεις ασθενείς (a,b, c και d) σε τρεις διαφορετικές γωνίες θέασης (v1, v2 και v3).

3.1.3.1.2 Ποσοτική αξιολόγηση

Η ποσοτική αξιολόγηση της σύμπτωσης των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο τεχνικών έγινε με τρείς επιμέρους συγκρίσεις:

σύγκριση της κατεύθυνσης στο χώρο της μέσης γραμμής κατά μήκους του αγγείου

- σύγκριση της θέσης των διακλαδώσεων επάνω στο κεντρικό αγγείο
- και σύγκριση της γωνίας που σχηματίζουν οι κλάδοι με το κεντρικό αγγείο.

Η κατεύθυνση στο χώρο ορίζεται ως η εκάστοτε γωνία που σχηματίζει η μέση γραμμή του αγγείου με το στέλεχος (main stem) της αρτηρίας. Αυτό φαίνεται σχηματικά στο Σχήμα 27.



Σχήμα 27. Καθορισμός της κατεύθυνσης της μέσης γραμμής του αγγείου στο χώρο

Τα αποτελέσματα της ποσοτικής αξιολόγησης της κατεύθυνσης στο χώρο της μέσης γραμμής φαίνονται στο Σχήμα 28 για τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (LAD) και στο Σχήμα 29 για την περισπωμένη (LCx). Αν και οι δύο καμπύλες δεν ταυτίζονται απόλυτα, υπάρχει γενική συμφωνία μεταξύ τους. Η μέγιστη απόκλιση μεταξύ των δύο καμπύλων είναι 10° που αντιστοιχεί σε 2mm διαφορά στη θέση στο χώρο.



Σχήμα 28. Σύγκριση της κατεύθυνσης της μέσης γραμμής του πρόσθιου κατιόντα (LAD) μεταξύ των δύο μοντέλων για τους τέσσερεις ασθενείς (a-d).



Σχήμα 29. Σύγκριση της κατεύθυνσης της μέσης γραμμής της περισπωμένης μεταξύ των δύο μοντέλων για τους τέσσερεις ασθενείς (a-d).

Το σημείο επί του κεντρικού αγγείου στο οποίο εκφύεται ο κλάδος και η αντίστοιχη γωνία που σχηματίζει με το κεντρικό αγγείο φαίνονται στο Σχήμα 30.



Σχήμα 30. Θέση και γωνία των κλάδων κατά μήκους του κεντρικού αγγείου (LAD ή LCx)

Στο Σχήμα Χ, ο άξονας-x αντιστοιχεί στην απόσταση από την αρχή του αγγείου (LAD ή LCx) στις οποίες απαντώνται έξι κλάδοι δύο ασθενών οι οποίοι συμπεριλήφθησαν στη σύγκριση. Η υπολογιζόμενη διαφορά στο καθορισμό των θέσεων του κάθε κλάδου απεικονίζεται με την οριζόντια μπάρα σφάλματος και η μέγιστη απόκλιση υπολογίσθηκε 3mm. Ο άξονας-γ αντιστοιχεί στη γωνία που σχηματιίζει ο κλάδος με το κεντρικό αγγείο και η υπολογιζόμενη διαφορά στο καθορισμό της γωνίας του κάθε κλάδου απεικονίζεται με την κατακόρυφη μπάρα σφάλματος. Οι γωνίες των κλάδων κυμαίνονται από 30° έως 70° ενώ η μέγιστη απόκλιση υπολογίσυηκε 5°.

3.1.4 Συζήτηση

Ο αλγόριθμος που αναπτύχθηκε έχει στόχο την παροχή μιας ολοκληρωμένης μεθόδου για την ακριβή τρισδιάστατη ανακατασκευή των στεφανιαίων αγγείων προκειμένου να είναι δυνατή η περαιτέρω μελέτη της γεωμετρίας των αγγείων και της συσχέτισης των ανατομικών χαρακτηριστικών των στεφανιαίων αγγείων με την στεφανιαία νόσο και ειδικότερα με τη δημιουργία, ρήξη και θρόμβωση των αθηρωματικών πλακών. Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα, η μέθοδος αυτή αποτελεί ένα εύχρηστο εργαλείο το οποίο παρέχει αξιόπιστες τρισδιάστατες εικόνες από συμβατικές στεφανιογραφίες. Η τρισδιάστατη ανακατασκευή των στεφανιαίων αγγείων θεωρητικά βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια της στεφανιογραφίας καθώς εξαλείφει περιορισμούς της όπως είναι η φαινόμενη βράχυνση των αγγείων (vessel foreshortening) η οποία προκαλεί υποεκτίμηση

42

του μήκους ενός αγγειακού τμήματος, οι αλληλοεπικαλύψεις των αρτηριών και η αδυναμία εκτίμησης της έκφισης των κλάδων [79-84]. Εκτός από τη βελτίωση της διαγνωστική ακρίβειας, οι τρισδιάστατες εικόνες θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν για πιθανά χρήσιμες εφαρμογές, όπως η μελέτη της στεφανιαίας ροής μέσω αναλύσεων υπολογιστικής ρευστοδυναμικής ανάλυσης.

Στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα της ανακατασκευής με την ανεπτυγμένη μέθοδο συγκρίθηκαν με αυτά της αξονικής τομογραφίας ή οποία παρέχει το gold standard στην απεικόνιση τρισδιάστατων δομών. Η σύγκριση μεταξύ των δύο τεχνικών έγινε οπτικά στον τρισδιάστατο χώρο, με σύγκριση της γωνία κατεύθυνσης της μέσης γραμμής κατά μήκος του αγγείου, με σύγκριση των θέσεων των κλάδων του βασικού αγγείου και με σύγκριση των γωνιών των κλάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οπτικά η ταύτιση των δύο μοντέλων που προέκυψαν από τις δύο τεχνικές είναι ικανοποιητική, η μέγιστη απόκλιση των μέσων γραμμών είναι 10°, η μέγιστη απόκλιση της θέσης των κλάδων είναι 3mm και η μέγιστη απόκλιση των γωνιών των κλάδων είναι 5°.

3.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΕΥΑΛΩΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ

3.2.1 Εισαγωγή

Υπόθεση της μελέτης είναι ότι η άμεση σύγκριση των ανατομικών χαρακτηριστικών των ένοχων βλαβών του πρόσθιου κατιόντα, δηλαδή των βλαβών που οδήγησαν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, και των σταθερών αθηρωματικών πλακών στον ίδιο ασθενή, θα μπορούσε να υποδείξει ανατομικά χαρακτηριστικά που προδιαθέτουν σε ρήξη πλάκας και επακόλουθη θρόμβωση. Δεδομένου ότι η συμβατική δισδιάστατη στεφανιογραφία δεν απεικονίζει με ακρίβεια την τρισδιάστατη στεφανιαία ανατομία στο χώρο και δεν μπορεί να παράσχει ακριβείς εκτιμήσεις σημαντικών ανατομικών παραμέτρων όπως η αξονική παραμόρφωση και η κάμψη των αρτηριών λόγω της σύσπασης του μυοκαρδίου ή την καμπυλότητα των στεφανιαίων αρτηριών [86], στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τρισδιάστατες ανακατασκευές των στεφανιαίων αγγείων.

3.2.2 Μέθοδος

3.2.2.1 Ασθενείς

Αναλύθηκαν οι στεφανιογραφίες 186 ασθενών που είχαν υποστεί πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI). Στις στεφανιογραφίες αυτές εντοπίσθηκαν οι βλάβες στον LAD που οδήγησαν στο κλινικό συμβάν (ένοχες βλάβες) και επιπλέον εντοπίσθηκαν σταθερές αθηρωματικές βλάβες στον LAD του ίδιου ασθενούς. Συνολικά εντοπίσθηκαν 186 ένοχες βλάβες και 293 σταθερές βλάβες και οι συγκρίσεις έγιναν σε σχέση 1:1, δηλαδή η ένοχη βλάβη κάθε ασθενή συγκρίθηκε με κάθε σταθερή βλάβη που εντοπίσθηκε στον LAD του ίδιου ασθενούς. Με τον τρόπο αυτό η σύγκριση των βλαβών δεν επηρεάζεται από τα διαφορετικά περιβάλλοντα και τις υποκείμενες παθολογίες μεταξύ των ασθενών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Αρχικό δείγμα	Δείγμα επιβεβ	αίωσης		
Σύνολο	Έμφοαφγμα	Σταθερή αθροωματική		
N=186	μυοκαρδίου	νόσος		

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που συπεριλήφθησαν στη μελέτη

		N=50	N=50
Ηλικία, μέση, χρόνια (SD)	58.7 (11.6)	54.7 (12.3)	63.0 (8.8)
Άνδρες, Νο (%)	158 (85)	42 (84)	37 (74)
Παράγοντες κινδύνου, Νο (%)			
Διαβήτης	34 (18.4)	8 (18)	12 (24)
Υπέρταση	120 (64.5)	30 (60)	34 (68)
Υπεργλικιδαιμία	132 (71.2)	39 (78)	36 (72)
Οικογενειακό ιστορικό CAD	65 (34.9)	16 (32)	15 (30)
Κάπνισμα	96 (51.5)	25 (50)	22 (44)

Η ανακατασκευή έγινε με τη χρήση του ειδικά ανεπτυγμένου αλγορίθμου ο οποίος βασίζεται στην επιπολική γεωμετρία και χρησιμοποιεί δύο ορθογώνιες προβολές από τη συμβατικά δυσδιάστατη στεφανιογραφία στις οποίες εντοπίζονται ημιαυτόματα η κεντρική γραμμή του LAD και των κλάδων του καθώς και κοινά σημεία αναφοράς στις δύο προβολές [89].

3.2.3 Αποτελέσματα

3.2.3.1 Μετρήσεις

Από τα τρισδιάστατα μοντέλα εξήχθησαν τα παρακάτω ανατομικά χαρακτηριστικά των ένοχων και σταθερών αθηρωματικών βλαβών:

- (1) Η απόσταση της βλάβης από την αρχή του LAD
- (2) το μήκος της βλάβης
- (3) τη διάμετρο αναφοράς της βλάβης
- (4) η παρουσία και αριθμός κλάδων στην περιοχή της βλάβης και τη θέση του κάθε
 κλάδου σε σχέση με το σημείο της μέγιστης στένωσης
- (5) η απόσταση της βλάβης από τους κλάδους
- (6) οι διαμέτρους των κλάδων
- (7) η γωνία που σχηματίζει ο κάθε κλάδος με το βασικό αγγείο
- (8) η τοπική καμπυλότητα του LAD στην περιοχή της βλάβης
- (9) η θέση της βλάβης στην περιφέρεια του αγγείου σε σχέση με την τοπική καμπυλότητα του LAD.

Ανάπτυξη εργαλείου βαθμολόγησης βλαβών

Αναπτύχθηκε ένα εργαλείο βαθμολόγησης στο οποίο ο τύπος της βλάβης (ένοχη ή σταθερή) χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή και τα ανατομικά χαρακτηριστικά των βλαβών που βρέθηκε ότι συσχετίζονται με τον κάθε τύπο βλάβης χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Τα χαρακτηριστικά αυτά εισήχθησαν σε μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης και αναπτύχθηκε δείκτης χαρακτηρισμού των βλαβών ως σταθερές ή επιρρεπείς σε ρήξη και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

3.2.3.2 Ανατομικά χαρακτηριστικά

Στον Πίνακα 2 φαίνονται τα ανατομικά χαρακτηριστικά των σταθερών και των ένοχων βλαβών.

	Σταθερές	Ένοχες		
Ανατομικό χαρακτηριστικό	βλάβες	βλάβες	р	
	N=293	N=186		
Διάμετρος αναφοράς βλάβης (mm)	2.8 ± 0.7	3.1 ± 0.6	<0.001	
Μήκος βλάβης (mm)	14.7 ± 7.2	23.2 ± 10.4	<0.001	
Απόσταση από αρχή του LAD (mm)	56.1 ± 34.6	39.9 ± 22.4	<0.001	
Ύπαρξη κλάδου πάνω στη βλάβη				
Κανένας κλάδος	172 (58.7%)	25 (13.4%)		
Πριν το σημείο της μέγιστης στένωσης	67 (22.9%)	37 (19.9%)	.0.001	
Μετά το σημείο της μέγιστης στένωσης	35 (11.9%)	59 (31.7%)	<0.001	
Πριν και μετά το σημείο της μέγιστης στένωσης	19 (6.5%)	65 (35.0%)		
Απόσταση εγγύτατου κλάδου από το σημείο της μέγιστης στέν	νωσης (mm)			
Πριν το σημείο της μέγιστης στένωσης (n=188)	4.2 ± 3.7	6.2 ± 4.9	0.003	
Μετά το σημείο της μέγιστης στένωσης (n=177)	3.9 ± 2.8	5.9 ± 4.7	0.004	
Διάμετρος εγγύτατου κλάδου (mm)				
Πριν το σημείο της μέγιστης στένωσης (n=188)	1.18 ± 0.61	1.37 ± 0.59	0.030	
Μετά το σημείο της μέγιστης στένωσης (n=177)	1.17 ± 0.53	1.33 ± 0.60	0.110	
Τοπική καμπυλότητα κατά τη συστολή (μοίρες)	163 ± 13	155 ± 18	<0.001	
Θέση βλάβης στην περιφέρεια του αγγείου σε σχέση με την τοπική καμπυλότητα				

Πίνακας 2. Ανατομικά χαρακτηριστικά σταθερών και ένοχων βλαβών

μέσα (n=154)	106 (36.2%)	48 (25.8%)	
έξω (n=123)	77 (26.3%)	46 (24.7%)	0.021
συμμετρικήΙ (n=202)	110 (37.5%)	92 (49.5%)	

Η προγνωστική αξία του κάθε ανατομικού χαρακτηριστικού προσδιορίσθηκε από το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC από την οποία καθορίστηκαν επίσης και οι οριακές τιμές του κάθε χαρακτηριστικού [90].

Συγκεκριμένα, η ανάλυση έδειξε ότι οι οριακές τιμές που διαφοροποιούν τις ένοχες από τις σταθερές βλάβες είναι 16.5mm για το μήκος της βλάβης, 42.4mm για την απόσταση της βλάβης από την αρχή του LAD και 165° για την καμπυλότητα του LAD στην περιοχή της βλάβης. Επίσης διαφοροποίηση υπάρχει όσον αφορά την ύπαρξη κλάδων στην περιοχή της βλάβης, πριν, μετά ή πριν και μετά το σημείο της μέγιστης στένωσης και τη θέση της βλάβης στην περιφέρεια του αγγείου σε σχέση με την τοπική καμπυλότητα. Όσον αφορά τη θέση της βλάβης από την αρχή του LAD βρέθηκε ότι υπάρχει περαιτέρω διαφοροποίηση μεταξύ των εξής διαστημάτων: <20mm, 20-40mm, 40-60mm και >60mm. Οι βαθμοί που αποδίδονται στο κάθε χαρακτηριστικό μιας βλάβης προκείμενου να καθορισθεί ο δείκτης χαρακτηρισμού φαίνονται στον Πίνακα 3 και η πρόβλεψη της πιθανότητας εμφράγματος χρησιμοποιώντας τους προτεινόμενους δείκτες γαίνεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας	3.	Σύστημα	βαθμολόγησης	για	τον	καθορισμό	του	δείκτη	χαρακτηρισμού	της
βλάβης										

	Βαθμοί
Μήκος βλάβης	
<16.5 mm	0
>16.5 mm	1.5
Τοπική καμπυλότητα κατά τη συστολή	
>165°	0
<165°	1
Θέση βλάβης σε σχέση με την τοπική καμπυλότητα	
Εντός	0
Εκτός	0.5
Συμμετρικά	1

Απόσταση από αρχή του LAD	
<20 mm	1.5
20-40 mm	3
40-60 mm	1
>60 mm	0
Κλάδοι πάνω στην βλάβη	
Κανένας	0
Πριν από το σημείο της μέγιστης στένωσης	1
Μετά από το σημείο της μέγιστης στένωσης	2
Πριν και μετά από το σημείο της μέγιστης στένωσης	2

Πϊνακας 4. Πρόβλεψη της πιθανότητας εμφράγματος χρησιμοποιώντας τους προτεινόμενους δείκτες.

Συνολικοί βαθμοί	Πιθανότητα εμφράγματος (%)
0	0.8
0.5	1
1	2
1.5	4
2	6
2.5	9
3	14
3.5	21
4	30
4.5	41
5	53
5.5	65
6	75
6.5	83
7	89
7.5	93
8	95
8.5	97

Η ανάλυση έδειξε ότι η βέλτιστη βαθμολογία που διαχωρίζει αποτελεσματικότερα τις ένοχες από τις σταθερές βλάβες είναι το 4.5. Για την τιμή αυτή η ευαισθησία του δείκτη είναι 83% και η ειδικότητα του δείκτη είναι 80%.

3.2.4 Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών καθώς προκύπτει ότι οι αθηρωματικές βλάβες δεν απαντώνται ομοιόμορφα στον LAD αλλά συγκεντρώνονται σε περιοχές με ιδιαίτερα ανατομικά χαρακτηριστικά.

Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή τα ανατομικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν τις ένοχες από τις σταθερές αθηρωματικές βλάβες είναι η θέση της βλάβης, δηλαδή η απόσταση της βλάβης από την αρχή του LAD, η παρουσία κλάδων του LAD στην περιοχή της βλάβης και η τοπική καμπυλότητα του LAD. Επίσης οι ένοχες βλάβες έχουν μεγαλύτερο μήκος από τις σταθερές και κατανέμονται ομοιόμορφα στην περιφέρεια του αγγείου ενώ οι σταθερές βλάβες τείνουν να αναπτύσσονται μη-συμμετρικά, στην πλευρά του αγγειακού τοιχώματος που βρίσκεται στο εσωτερικό της τοπικής καμπυλότητας του αγγείου.

Προηγούμενες μελέτες με IVUS έχουν δείξει ότι όσο μεγαλύτερη είναι μια βλάβη αυξάνει η πιθανότητα ρήξης και θρόμβωσης [8] το οποίο επαληθεύεται από τις παρατηρήσεις της παρούσας μελέτης. Επίσης η παρουσία κλάδων έχει συσχετισθεί τόσο με την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης [91] όσο και με τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών [19]. Οι αθηρωματικές βλάβες αναπτύσσονται σε αγγειακές περιοχές όπως οι καμπυλώσεις και οι διχασμοί αγγείων όπου η αιματική ροή είναι διαταραγμένη με αποτέλεσμα η τοιχωματική διατμητική τάση (WSS) να είναι χαμηλή [92, 93]. Το χαμηλό WSS συσχετίζεται τόσο με την πυροδότηση της αθηρωμάτωσης όσο και με τη μετατροπή του φαινοτύπου των αθηρωματικών βλαβών σε βλάβες επιρρεπείς στη ρήξη [94, 95]. Η παλμικότητα της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία και η ύπαρξη αγγειακών διχασμών προκαλούν περιοχές ανακυκλοφορίας και στάσης της ροής [96]. Οι συνθήκες αυτές ευνοούν τη μεταφορά και συσσώρευση θρομβογόνων παραγόντων στο αγγειακό τοίχωμα και προάγουν τη δημιουργία θρόμβων [97].

3.2.5 Συμπέρασμα

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά των αθηρωματικών βλαβών αυξάνουν το ενδεχόμενο η βλάβη αυτή να προκαλέσει οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, ενώ η απουσία των χαρακτηριστικών αυτών υποδηλώνουν σταθερή βλάβη με μειωμένα ποσοστά πρόκλησης στεφανιαίου επεισοδίου. Η ανάπτυξη του μοντέλου που έγινε στο πλαίσιο της μελέτης επιτρέπει τη αναγνώριση βλαβών του LAD που είναι επιρρεπείς στο να προκαλέσουν οξέα στεφανιαία επεισόδια βάση των αγγειογραφικών χαρακτηριστικών τους. Επομένως το μοντέλο αυτό αποτελεί ένα εργαλείο διαστρωμάτωσης της επικινδυνότητας των αθηρωματικών βλαβών που ενδέχεται να βοηθήσει στην κλινική αντιμετώπισή τους.

3.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΥΑΛΩΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ

3.3.1 Εισαγωγή

Σκοπός της παρακάτω μελέτης είναι ο προσδιορισμός «πρότυπων» αγγειακών μοντέλων του πρόσθιου κατιόντα κλάδου (LAD) τα οποία σχετίζονται με ευάλωτες και σταθερές αθηρωματικές βλάβες. Τα μοντέλα αυτά θα χρησιμοποιηθούν σε προσομοιώσεις υπολογιστικής ρευστοδυναμικής προκειμένου να μελετηθούν οι ρεολογικές συνθήκες που συνδέονται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τις σταθερή αθηρωματική νόσο.

3.3.2 Μέθοδος

Για τον προσδιοριμό των μοντέλων έγινε αναδρομική συλλογή κλινικών στοιχείων και στεφανιογραφιών ασθενών που πληρούσαν τα εξής κριτήρια:

- Ασθενείς με εμπρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου και βατό αγγείο λόγω θρομβόλυσης ή αυτόματης επαναγγείωσης.
- Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και με αθηρωματική πλάκα που προκαλεί σημαντική (>50% κατά τη διάμετρο) στένωση του αυλού του στεφανιαίου αγγείου.
- Ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (bypass) στην περιοχή της αθηρωματικής πλάκας.

Χρησιμοποιήθηκαν οι στεφανιογραφίες των δύο ομάδων ασθενών και ο αλγόριθμος τρισδιάστατης ανακατασκευής των αγγείων [89] ώστε να προσδιορισθούν τα ανατομικά χαρακτηριστικά των στεφανιαίων τμημάτων του πρόσθιου κατιόντα κλάδου που σχετίζονται με τις «ένοχες» αθηρωματικές πλάκες και τα ανατομικά χαρακτηριστικά του πρόσθιου κατιόντα κλάδου που σχετίζονται με τις σταθερές αθηρωματικές πλάκες.

Στις στεφανιογραφίες των δύο ομάδων ασθενών (76 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 76 ασθενείς με σταθερές αθηρωματικές πλάκες) προσδιορίσθηκαν οι «ένοχες» και οι σταθερές αθηρωματικές πλάκες στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. Κατόπιν οι προβολές από τις στεφανιογραφίες χρησιμοποιήθηκαν για την τρισδιάστατη ανακατασκευή των στεφανιαίων αρτηριών με τη χρήση του αλγόριθμου τρισδιάστατης ανακατασκευής (Σχήμα Χ).



Σχήμα 31. Μεθοδολογία ανακατασκευής της τρισδιάστατης γεωμετρίας των στεφανιαίων αγγείων από δύο δισδιάστατες προβολές

Η ανακατασκευή του τρισδιάστατου μοντέλου περιελάμβανε το βασικό αγγείο (πρόσθιος κατιόντας κλάδος), όλους τους κλάδους του βασικού αγγείου μέχρι το σημείο της ένοχης/σταθερής αθηρωματικής πλάκας και δύο επιπλέον κλάδους μετά από την ένοχη/σταθερή πλάκας.

Από το τρισδιάστατο μοντέλο προσδιορισθήκαν και εξήχθησαν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Η ταυτότητα του κάθε κλάδου (περισπώμενη διαγώνιος κλάδος –διαφραγματικός κλάδος) και η τάξη του κλάδου (1^η, 2^η, κλπ)
- Η θέση του κλάδου σε σχέση με την ένοχη/σταθερή πλάκα (πριν ή μετά την πλάκα, επάνω στην πλάκα πριν τη μέγιστη στένωση, επάνω στην πλάκα μετά τη μέγιστη στένωση)
- Η απόσταση της βλάβης από την αρχή του αγγείου
- Το συνολικό μήκος της βλάβης
- Η διάμετρος αναφοράς της βλάβης (διάμετρος του υγιούς αγγείου)
- Η απόσταση της βλάβης από τους κλάδους
- Η διάμετρος των κλάδων
- Η γωνία που σχηματίζει ο κλάδος με το βασικό αγγείο

Η καμπυλότητα του αγγείου στην περιοχή της βλάβης

3.3.3 Αποτελέσματα

3.3.3.1 Ασθενείς

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αναφέρονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5.	Κλινικά χαρακτη	οιστικά ασθενών που	συπεριλήφθησαν	στη μελέτη
mu anay 5.	Interting Aupantif			

	Ασθενείς με έμφραγμα (Ομάδα 1)	Ασθενείς με σταθερή νόσο (Ομάδα 2)	p
	n=76	n=76	
Ηλικία, μέση, χρόνια (SD)	63 (10)	58 (11)	1.000
Άνδρες, Νο (%)	64 (84)	64 (84)	0.008
Παράγοντες κινδύνου, Νο (%)			
Διαβήτης	14 (19)	14 (19)	0.831
Υπέρταση	48 (67)	31 (46)	0.015
Υπεργλικιδαιμία	56 (78)	40 (57)	0.009
Κάπνισμα	10 (14)	12 (18)	0.467

3.3.3.1.1 Ανατομικά χαρακτηριστικά

Τα ανατομικά χαρακτηριστικά των αθηρωματικών στενώσεων στους ασθενείς με έμφραγμα και σταθερή στεφανιαία νόσο δίδονται στον Πίνακα 6.

Έγινε ανάλυση των ανατομικών χαρακτηριστικών των «ένοχων» και σταθερών αθηρωματικών πλακών και από την ανάλυση αυτή προέκυψαν δύο μοντέλα ευάλωτων αγγειακών τμημάτων και ένα μοντέλο σταθερού αγγειακού τμήματος. Στα μοντέλα των ευάλωτων αθηρωματικών τμημάτων υπάρχει ένα κλάδος πάνω στη αθηρωματική βλάβη, είτε πριν τη μέγιστη στένωση (1° μοντέλο) είτε μετά τη μέγιστη στένωση (2° μοντέλο). Στο μοντέλο του σταθερού αγγειακού τμήματος δεν υπάρχουν κλάδοι πάνω στην αθηρωματική πλάκα.

Πίνακας 6. Ανατομικά χαρακτηριστικά αθηρωματικών στενώσεων σε ασθενείς με έμφραγμα και σταθερή στεφανιαία νόσο

Ασθενείς με	Ασθενείς με	
έμφραγμα	σταθερή νόσο	
(STEMI)	(SCAD)	þ
n=76	n=76	
2.98±0.39	2.85±0.49	0.060
18.33±7.45	12.66±6.15	<0.001
36.80±16.58	38.05±18.46	0.884
19 (25%)	12 (16%)	0.026
27 (36%)	17 (22%)	0.021
14 (18%)	15 (20%)	0.016
5.31±3.88	4.99±3.30	0.727
4.66±3.74	4.13±2.94	0.752
1.80±1.37	1.78±1.25	0.365
1.54±1.27	1.41±0.98	0.174
155±15	160±14	0.037
	Ασθενείς με έμφραγμα (STEMI) n=76 2.98±0.39 18.33±7.45 36.80±16.58 19 (25%) 27 (36%) 14 (18%) 5.31±3.88 4.66±3.74 1.80±1.37 1.54±1.27 155±15	Ασθενείς με Ασθενείς με έμφραγμα σταθερή νόσο (STEMI) (SCAD) n=76 n=76 2.98±0.39 2.85±0.49 18.33±7.45 12.66±6.15 36.80±16.58 38.05±18.46 19 (25%) 12 (16%) 27 (36%) 17 (22%) 14 (18%) 15 (20%) 5.31±3.88 4.99±3.30 4.66±3.74 4.13±2.94 1.80±1.37 1.78±1.25 1.54±1.27 1.41±0.98 155±15 160±14

3.3.3.1.1.1 Διάμετρος αναφοράς - μήκος βλάβης

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμετρο αναφοράς μεταξύ των ασθενών με STEMI και εκείνων με SCAD. Το μήκος της βλάβης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς με STEMI. Η ανάλυση καμπύλης ROC έδειξε ότι η προβλεπτική ικανότητα του μήκους της βλάβης για ρήξη της αθηρωματικής πλάκας ήταν υψηλή, AUC= 0,75 [95% CI: 0,67, 0.83]. Το μήκος βλάβης ίσο ή μεγαλύτερο από 12,5 χιλιοστά αποτελεί ένα όριο το οποίο καλύτερη διακρίνει τους ασθενείς με ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και θρόμβωση από εκείνους με μια σταθερή πλάκα (ευαισθησία 79% και ειδικότητα 63%).

3.3.3.1.1.2 Απόσταση βλάβης από το στέλεχος

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην απόσταση της βλάβης από το στέλεχος μεταξύ των ασθενών με STEMI και εκείνων με SCAD. Διαιρώντας τους ασθενείς σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με την απόσταση της βλάβης από το στέλεχος (απόσταση της βλάβης <20 mm, 20-40 mm, 40-60 mm και> 60 mm) σχεδόν το ήμισυ των ένοχων βλαβών είχε συμβεί μεταξύ 20 και 40 χιλιοστά από το στέλεχος (47%), 14% των βλαβών βρέθηκαν για στα πρώτα 20 mm, 27% εμφανίστηκε μεταξύ 40 και 60 mm, και το υπόλοιπο 12% των βλαβών βρέθηκαν σε απόσταση μεγαλύτερη από 60 χιλιοστά από το στέλεχος. Το Σχήμα 32 απεικονίζει την κατανομή των βλαβών με βάση την απόστασή τους από το στέλεχος, σε ασθενείς με STEMI και SCAD.



Σχήμα 32. Κατανομή ένοχων (STEMI) και σταθερών (SCAD) αθηρωματικών βλαβών κατά μήκους του πρόσθιου κατιόντα κλάδου (LAD).

3.3.3.1.1.3 Κλάδοι

Συνολικά, 104 ασθενείς (68,4%) είχαν τουλάχιστον έναν κλάδο πάνω σε βλάβη αλλά οι κλάδοι επάνω σε βλάβη ήταν στατιστικά σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με STEMI

3.3.3.1.1.4 Καμπυλότητα επί της βλάβης

Η καμπυλότητα του αγγείου επί της βλάβης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στη ομάδα STEMI σε σύγκριση με την ομάδα SCAD στη διαστολή. Ανάλυση της καμπύλης ROC αποκάλυψε ότι η προβλεπτική ικανότητα της καμπυλότητας για βλάβη σε διαστολή για πλάκα ρήξη ήταν μέτρια (AUC: 0,59, 95% CI: 0,51 - 0,69) και ότι η καμπυλότητα στη βλάβη μεγαλύτερη από 158° σε διαστολή συνιστά ένα όριο διάκρισης των ασθενών με SCAD (ευαισθησία 60% και ειδικότητα 63%).

3.3.3.1.2 Χαρακτηριστικά βλαβών και πιθανότητα εμφράγματος

Στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, η απόσταση της βλάβη από το στέλεχος, το μήκος της βλάβης και η καμπυλότητα του αγγείου στην περιοχή της βλάβης (χρησιμοποιώντας τα βέλτιστα σημεία αποκοπής της ανωτέρω κατηγοριοποίηση τους), και η παρουσία διακλάδωσης (πριν ή μετά την βλάβης) συμπεριλήφθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η διάκριση ικανότητα του τελικού μοντέλο είναι υψηλή με γ-στατιστική 0.78 (95% Cl: 0,71 - 0,86). Η σωστή κατάταξη των βλαβών του μοντέλο είναι επίσης υψηλή (73,7%). Η ευαισθησία του μοντέλου είναι 72,4% (δηλαδή 72 από 100 ασθενείς με STEMI ταξινομούνται σωστά) και η ειδικότητα είναι 75% (δηλαδή 75 από τους 100 ασθενείς με SCAD ταξινομούνται σωστά). Το Σχήμα 33 απεικονίζει τα τρία κυρίαρχα μοντέλα, 2 ένοχων βλαβών και ένα σταθερών βλαβών.



Σχήμα 33. Κυρίαρχα αγγειακά μοντέλα ασθενών με STEMI (δύο μοντέλα) και ασθενών με SCAD (ένα μοντέλο) όπως προέκυψαν από την ανάλυση των στεφανιογραφιών στις δύο ομάδες ασθενών.

3.3.4 Συζήτηση

Η παραπάνω ανάλυση υποδεικνύει ότι η ρήξη των αθηρωματικών πλακών και η επακόλουθη θρόμβωση συμβαίνουν συχνότερα στο τμήμα μεταξύ 2 και 4 cm από την αρχή του LAD ενώ στενώσεις που βρίσκεται πέρα από 6 εκατοστά από το στόμιο του LAD σπάνια εξελίσσονται σε ένοχες στενώσεις που καταλήγουν σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης, όσο μεγαλύτερη είναι η βλάβη σε μήκος, τόσο υψηλότερη είναι η πιθανότητα ρήξης της πλάκας και της επακόλουθης θρόμβωσης.

Σε πειραματικά μοντέλα, έχει αποδειχθεί ότι το μεγαλύτερο μήκος βλάβη οδηγεί σε υψηλότερη πίεση στην πλάκα [51]. Η παρουσία διακλαδώσεων έχει επίσης συνδεθεί με την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης [11, 91], καθώς και τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών [86]. Στην παρούσα μελέτη, η πλειοψηφία τόσο των σταθερών όσο και των ένοχων βλαβών ήταν πλησίον διακλαδώσεων, αν και το φαινόμενο ήταν πιο συχνό στις ένοχες βλάβες της ομάδας STEMI. Είναι γνωστό ότι οι αθηρωματικές βλάβες απαντώνται συχνότερα σε συγκεκριμένες περιοχές του αγγειακού δικτύου, όπως σε σημεία καμπών των αγγείων και αρτηριακές διακλαδώσεις, όπου υπάρχει διαταραχή της ροής και δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για χαμηλές διατμητικές τάσεις [92, 98]. Σε συμφωνία με προηγούμενη μελέτη ενδοαγγειακών υπερήχων [8], η μελέτη δείχνει ότι η παρουσία διακλαδώσεις σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ρήξη της πλάκας και θρόμβωσης. Η χαμηλή διατμητική τάση (WSS) προκαλεί βλάβες με ευάλωτο φαινότυπο πλάκας και δημιουργεί τις προϋποθέσεις για ρήξη της πλάκας και θρόμβωση ακόμη και σε μέτριες στενώσεις [94, 95]. Δύο ακόμη παράγοντες μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη ρήξη των πλακών και στη θρόμβωσης στις περιοχές διχασμών: η περιφερειακή τάση στη περιοχή του διχασμού είναι 9 έως 14 πιο μεγάλη από ότι στα εγγύς τμήματα του διχασμού [49], και επιπλέον, υφίστανται μεγαλύτερες περιοδικές κάμψεις και παραμορφώσεις λόγω της καρδιακής κίνησης σε σχέση με τα γειτονικά τμήματα [51]. Δεύτερον, η παλμική ροή οδηγεί σε ανακυκλοφορία και στάση της ροής στις περιοχές των διακλαδώσεων σε περιπτώσεις ακόμη και μικρών αθηρωματικών στενώσεων [96]. Η στάση της ροής του αίματος στις περιοχές αυτές θα μπορούσε επίσης να διευκολύνει την συσσώρευση των θρομβογόνων

57

παραγόντων κοντά στον αγγειακό τοίχωμα [62]. Έχει προταθεί ότι για τον σχηματισμό θρόμβου και την πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν είναι σημαντική η σύνθεση ή το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας αλλά το θαμβωτικό δυναμικό της προκύπτουσας κοιλότητας [8].

3.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΡΕΟΛΟΓΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΕΥΑΛΩΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ

Μελετήθηκαν οι ενδοαγγειακές ρεολογικές συνθήκες σε μοντέλα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου (LAD) των στεφανιαίων αρτηριών. Χρησιμοποιήθηκαν οι στεφανιογραφίες δύο ομάδων ασθενών ώστε να προσδιορισθούν τα ανατομικά χαρακτηριστικά των στεφανιαίων τμημάτων του πρόσθιου κατιόντα κλάδου που σχετίζονται με τις «ένοχες» αθηρωματικές πλάκες και τα ανατομικά χαρακτηριστικά του πρόσθιου κατιόντα κλάδου που σχετίζονται με τις «ένοχες» αθηρωματικές πλάκες και τα ανατομικά χαρακτηριστικά του πρόσθιου κατιόντα κλάδου που σχετίζονται με τις σταθερές αθηρωματικές πλάκες. Από τις στεφανιογραφίες έγινε τρισδιάστατη ανακατασκευή του LAD με τη χρήση ειδικού λογισμικού και μία ημιαυτοματοποιημένη διαδικασία. Από τα τρισδιάστατα μοντέλα των αγγείων στις δύο ομάδες ασθενών προσδιορίσθηκαν συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τα «ένοχες» και τις σταθερές αθηρωματικές πλάκες και προσδιορίσθηκαν συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τα «ένοχες» και τις σταθερές αθηρωματικές πλάκες και προσδιορίσθηκαν συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τα «ένοχες» μοντέλα των αγγείων στις δύο ομάδες ασθενών προσδιορίσθηκαν συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τα «ένοχες» και τις σταθερές αθηρωματικές πλάκες και προσδιορίσθηκαν δύο κυρίαρχα «μοντέλα» ευάλωτων και ένα κυρίαρχο μοντέλο σταθερών στεφανιαίων τμημάτων. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά της ροής εντός των αγγείων με μεθόδους υπολογιστικής ρευστοδυναμικής και με πειραματικές μετρήσεις.

3.4.1 Μέθοδος

3.4.1.1 Ανατομικά μοντέλα

Στις των δύο ομάδων ασθενών (ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασθενείς με σταθερές αθηρωματικές πλάκες) προσδιορίσθηκαν οι «ένοχες» και οι σταθερές αθηρωματικές πλάκες στον LAD. Κατόπιν συγκεκριμένες προβολές από τις στεφανιογραφίες οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους περισσότερο από 60° χρησιμοποιήθηκαν για την τρισδιάστατη ανακατασκευή των στεφανιαίων αρτηριών με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού και ακολουθώντας μία ημιαυτοματοποιημένη διαδικασία. Η ανακατασκευή του τρισδιάστατου μοντέλου περιελάμβανε το βασικό αγγείο (πρόσθιος κατιόντας κλάδος), όλους τους κλάδους του βασικού αγγείου μέχρι το σημείο της ένοχης/σταθερής αθηρωματικής πλάκας και δύο επιπλέον κλάδους μετά από την ένοχη/σταθερή πλάκας. Από το τρισδιάστατο μοντέλο προσδιορισθήκαν και εξήχθησαν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

Η ταυτότητα του κάθε κλάδου (Περισπώμενη – Διαγώνιος κλάδος –
 Διαφραγματικός κλάδος) και η τάξη του κλάδου (1η, 2η, κλπ)

59

- Η θέση του κλάδου σε σχέση με την ένοχη/σταθερή πλάκα (πριν ή μετά την πλάκα,
 επάνω στην πλάκα πριν τη μέγιστη στένωση, επάνω στην πλάκα μετά τη μέγιστη στένωση)
- Η απόσταση της βλάβης από την αρχή του αγγείου
- Το συνολικό μήκος της βλάβης
- Η διάμετρος αναφοράς της βλάβης (διάμετρος του υγιούς αγγείου)
- Η απόσταση της βλάβης από τους κλάδους
- Η διάμετρος των κλάδων
- Η γωνία που σχηματίζει ο κλάδος με το βασικό αγγείο
- Η καμπυλότητα του αγγείου στην περιοχή της βλάβης

Έγινε ανάλυση των ανατομικών χαρακτηριστικών των «ένοχων» και σταθερών αθηρωματικών πλακών και από την ανάλυση αυτή προέκυψαν δύο μοντέλα ευάλωτων αγγειακών τμημάτων και ένα μοντέλο σταθερού αγγειακού τμήματος. Στα μοντέλα των ευάλωτων αθηρωματικών τμημάτων υπάρχει ένα κλάδος πάνω στη αθηρωματική βλάβη, είτε πριν τη μέγιστη στένωση (1ο μοντέλο) είτε μετά τη μέγιστη στένωση (2ο μοντέλο). Στο μοντέλο του σταθερού αγγειακού τμήματος δεν υπάρχουν κλάδοι πάνω στην αθηρωματική πλάκα.

3.4.1.1.1 Ψηφιακά αρτηριακά μοντέλα

Τα ψηφιακά αρτηριακά μοντέλα υλοποιήθηκαν με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού (Fusion, Autodesk) χρησιμοποιώντας τα γεωμετρικά δεδομένα που προέκυψαν στην προηγούμενη ενότητα. Τα αρτηριακά μοντέλα σχεδιάστηκαν και υλοποιήθηκαν ως «σωλήνες» κατάλληλων διαμέτρων λαμβάνοντας υπόψη το σταδιακό στένεμα (tapering) των αγγείων κατά την πορεία τους στο αρτηριακό δέντρο και την καμπυλότητα τους στο χώρο (Σχήμα 34).

Ευάλωτα αγγειακά τμήματα – Μοντέλο 1

Ευάλωτα αγγειακά τμήματα – Μοντέλο 2



Σχήμα 34. Τα δύο μοντέλα ευάλωτων αγγειακών τμημάτων (άνω) και το μοντέλο σταθερού αγγειακού τμήματος (κάτω).

Στα σημεία ενώσεων των αγγείων δόθηκε μέριμνα στην ομαλή μετάβαση από το βασικό αγγείο στον αγγειακό κλάδο για την αποφυγή δημιουργίας ακμών που δεν απαντώνται στα βιολογικά συστήματα (Σχήμα 35).



Σχήμα 35. Λεπτομέρεια του διχασμού σε στενωτική περιοχή του αγγείου

Για κάθε αρτηριακό μοντέλο υλοποιήθηκαν τέσσερεις εκδοχές αυτού: μία εκδοχή χωρίς στένωση (φυσιολογικό μοντέλο) και τρείς εκδοχές παθολογικού μοντέλου όπου η στενωτική περιοχή παρουσίαζε αυξανόμενη στένωση (20% - 50% και 90%) για να αποτυπωθούν οι διαφορετικές φάσης της εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου. Τα μοντέλα αυτά θα χρησιμοποιηθούν στις επόμενες ενότητες εργασίας για την υλοποίηση των προσομοιώσεων υπολογιστικής ρευστοδυναμικής με αντικείμενο τη μελέτη της ροής στα ευάλωτα και σταθερά αγγειακά μοντέλα.

3.4.1.1.2 Οριακές συνθήκες-υποθέσεις ροής-πλεγματοποίηση

Έγινε η υπόθεση ότι στη είσοδο του αγγείου το προφίλ της ταχύτητας είναι πωματικό (plug) με μέτρο το 80% της μέγιστης ταχύτητας. Το τμήμα της εισόδου επεκτάθηκε κατά 1.5 φορές τη διάμετρο του αγγείου στην είσοδο προκειμένου να υπάρχει ομαλή μεταβολή του προφίλ της ταχύτητας από πωματικό σε παραβολικό. Το ρευστό (αίμα) θεωρήθηκε ασυμπίεστο και Νευτώνειο (σταθερό δυναμικό ιξώδες) καθώς έχει δηχθεί ότι στις συνθήκες ροής που απαντώνται στα στεφανιαία αγγεία η υπόθεση αυτή είναι αποδεκτή. Τα τοιχώματα των μοντέλων θεωρήθηκαν σταθερά και ανελαστικά. Η πλεγματοποίηση των υπολογιστικών μοντέλων έγινε με το εμπορικό λογισμικό ΑΝSYS-Fluent.

3.4.1.1.3 Χαρακτηριστικά ροής

Τα χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν έχει αναδειχθεί από προηγούμενες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία ότι σχετίζονται με τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών και τη θρόμβωση και είναι τα εξής:

- η αιματική ταχύτητα ροής
- η ενδοαγγειακή πίεση
- η ανακυκλοφορία της ροής

Ο αθηρωματικές πλάκες υφίστανται συνεχώς καταπονήσεις από αιμοδυναμικές δυνάμεις οι οποίες ενδέχεται να συμμετέχουν στην ρήξη των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών και τη θρόμβωση που οδηγούν στην πρόκληση καρδιακών ισχαιμικών επεισοδίων. Οι αιμοδυναμικοί παράγοντες που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση και τη θρόμβωση συνδέονται με τις ιξώδεις ιδιότητες του αίματος και τις οφειλόμενες σε αυτές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην παλμική αιματική ροή και το αγγειακό τοίχωμα καθώς επίσης και στη ενεργοποίηση συγκεκριμένων έμμορφων συστατικών του αίματος, με κυριότερα τα αιμοπετάλια, τα οποία υπό συγκεκριμένες ρεολογικές συνθήκες προάγουν την θρόμβωση. Λόγω της παλμικής αιματικής ροής και της τριβής μεταξύ του αίματος και του ενδοθηλίου αναπτύσσεται μία εφαπτόμενη στο αγγειακό τοίχωμα δύναμη η οποία ονομάζεται τοιχωματική διατμητική τάση (wall shear stress - WSS). Η τάση αυτή υπολογίζεται από το γινόμενο της δυναμικής γλοιότητας του αίματος με τον ρυθμό μεταβολής της ταχύτητας ροής του αίματος κοντά στο αγγειακό τοίχωμα. Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα θεωρείται ότι περιοχές του αγγειακού δικτύου, στις οποίες παρατηρείται χαμηλό WSS σε σχέση με τα γειτονικά αγγειακά τμήματα είναι πιο ευάλωτες στην αθηρογένεση ενώ το υψηλό WSS στις στενωτικές περιοχές λόγω της απότομης αύξησης της ταχύτητας είναι δυνητικά ικανό να προκαλέσει ενδοθηλιακή φθορά και επομένως ρήξης της πλάκας. Ο υπολογισμός του WSS προϋποθέτει τη λύση του πεδίου ροής για τον υπολογισμό των ενδοαγγειακών ταχυτήτων ροής. Η απότομη πτώση της πίεσης κατά μήκος μία αθηρωματικής βλάβης προκαλεί απότομες αυξήσεις των αξονικών εφελκυστικών τάσεων. Μια τέτοια μείωση της πίεσης μπορεί να παραμορφώσει μια ευάλωτη πλάκα και να προκαλέσει σημαντική αξονική καταπόνηση. Επομένως οι απότομες μεταβολές των ενδοαγγειακών πιέσεων μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε ρήξη των αθηρωματικών πλακών και το σχηματισμό θρόμβων. Σε περιοχές με ιδιαίτερα ανατομικά χαρακτηριστικά, όπως η παρουσία αγγειακών κλάδων και η έντονη καμπυλότητα των αγγείων είναι πιθανό να δημιουργηθούν φαινόμενα ανακυκλοφορίας της αιματικής ροής. Το φαινόμενο της ανακυκλοφορίας είναι σημαντικό διότι παρατείνει την παραμονή των στοιχείων του αίματος σε μία περιοχή. Επομένως εάν στην περιοχή αυτή οι συνθήκες είναι ευνοϊκές για

63

τη δημιουργία θρόμβου, όπως για παράδειγμα σε περιοχές που η ρήξη μίας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας εκθέτει θρομβογόνα συστατικά στην αιματική ροή, αυξάνεται η πιθανότητα θρόμβωσης. Μελετήθηκε επιπλέον η επίδραση του ποσοστού στένωσης του αγγείου, της ροής εισόδου και της πτώσης πίεσης στην δημιουργία φαινομένων ανακυκλοφορίας.

Τα πλέγματα υλοποιήθηκαν με το εργαλείο Hexa-Block της ANSA [99]. Το κάθε μοντέλο αποτελείτο από περίπου 1.5 εκατομμύριο εξαεδρικά κελιά καθώς οι έλεγχοι ανεξαρτησίας πλέγματος έδειξαν ότι για πάνω από 1 εκατομμύρια κελιά τα αποτελέσματα δεν διαφοροποιούνταν. Με τη χρήση scripts στο ANSA υλοποιήθηκαν όλα τα μοντέλα των στενώσεων (Σχήμα 36).





Σχήμα 36. Τα μοντέλα των ευάλωτων (MI1, MI2) και σταθερών (STABLE) αγγειακών τμημάτων (α) τροποποιήθηκαν ώστε να υλοποιηθούν όλα τα ποσοστά στενώσεων και (β) τα πλέγματα κατασκευάσθηκαν με εξαεδρικά κελιά

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι που αναλύθηκαν είναι οι χρονικά μέση τοιχωματική διατμητική τάση (time averaged wall shear stress – TAWSS), ο δείκτης ταλάντωσης της τάσης (oscillatory shear index -OSI) και ο σχετικός χρόνος παραμονής (relative residence time -RRT). Ο TAWSS εκφράζει την χρονικά μέση κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου

τιμή του WSS σε κάθε σημείο του αγγείου [53]. Ο OSI είναι μία αδιάστατη παράμετρος που εκφράζει την διακύμανση του WSS που οφείλεται στην οπισθοροή. Μικρές τιμές του OSI (κοντά στο 0) υποδεικνύουν μικρές μεταβολές της κατεύθυνσης του WSS κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Αντίθετα, τιμές του OSI κοντά στο 0.5 υποδεικνύουν ότι η διεύθυνση του WSS υφίσταται σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του κύκλου και άρα το WSS στιγμιαία γίνεται πολύ μικρό ή και αρνητικό σε ορισμένες χρονικές στιγμές που σημαίνει ότι τότε η ροή σταματά ή αντιστρέφεται [100]. Αν και το OSI μπορεί να υποδείξει περιοχές αναστροφής της ροής, δεν είναι ευαίσθητο στο μέγεθος της τάσης έτσι έχει προταθεί το OSI να αξιολογείται σε συνδυασμό με ακόμη ένα παράγοντα ροής [101]. Ένας κατάλληλος δείκτης είναι ο σχετικός χρόνος παραμονής (relative residence time -RRT) ο οποίος υπολογίζεται από το TAWSS και το OSI βάση της σχέσης [101]:

$t_r \approx \left\| -2 \cdot \text{OSI} \right\|$

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η αθηρωμάτωση σχετίζεται με τις περιοχές με χαμηλό WSS και υψηλές χρονικές ταλαντώσεις του WSS που ποσοτικοποιείται με το υψηλό OSI [102]. Η αθηρωμάτωση ενισχύεται επίσης σε περιοχές στις οποίες τα συστατικά του αίματος έχουν υψηλούς χρόνους παραμονής στις περιοχές του αγγειακού ενδοθηλίου [103]. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι επηρεάζουν επίσης πολλές διαδικασίες που εμπλέκονται στο σχηματισμό θρόμβου, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα του αγγείου, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την προσκόλληση και συσσωμάτωση [104]. Ο σχηματισμό θρόμβου ενισχύεται σε περιοχές της αργή ροής και ανακυκλοφορίας οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλό OSI και RRT αφού αυτές οι συνθήκες ενισχύουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [105]. Σε αυτή τη μελέτη τα διάφορα μοντέλα θα αξιολογηθούν συγκριτικά σε σχέση με τις διαταραχές που προκαλούν στη ροή και τις τιμές που λαμβάνουν οι παραπάνω αιμοδυναμικοί παράγοντες. Παρόλο που οι παράγοντες αυτοί δεν μπορούν να συνδεθούν απευθείας με τον κίνδυνο θρόμβωσης, είναι εύλογο ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης θα είναι υψηλότερος στα αγγειακά τμήματα που εκτίθενται σε χαμηλό TAWSS ή υψηλό OSI και RRT.

3.4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.4.2.1 Προσομοιώσεις υπολογιστικής ρευστοδυναμικής

Η εφαρμογή των προαναφερόμενων οριακών συνθηκών οδήγησαν σε ρεαλιστικά αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά ροής στον LAD και τους κλάδους του. Η ροή μάζας μειώνεται στην είσοδο και τους κλάδους άπω της στένωσης με την αύξηση του ποσοστού στένωσης. Για τους κλάδους εγγύς της στένωσης υπάρχει μια μικρή αύξηση της ροής μάζας για τα μικρά ποσοστά στένωσης ενώ για τις μεγάλες στενώσεις (> 70%), η ροή είναι η ίδια όπως για τον υγιή LAD (Εικόνα Χ). Η καμπύλη ρυθμού ροής στην είσοδο είναι παρόμοια με εκείνη του μη στενωτικού LAD, ενώ οι κυματομορφές ρυθμού ροής για τους κλάδους είναι παρόμοιες, με τους εγγύς κλάδους να έχουν πιο απότομες μεταβολές και υψηλότερες τιμές στα χρονικά σημεία αναστροφής της ροής (Σχήμα 37).



Σχήμα 37: Κανονικοποιημένη μέση ροή μάζας (Α) και κυματομορφές ροής μάζας (Β) για την είσοδο και τους κλάδους εγγύς και άπω της στένωσης

Σε όλα τα μοντέλα με >20% στένωση σχηματίζονται ζώνες ανακυκλοφορίας άπω της στένωσης κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (Σχήμα 38). Στις περιπτώσεις των μοντέλων MI1 και MI2 οι ζώνες αυτές ήταν μεγαλύτερες και κατελάμβαναν μεγαλύτερο κλάσμα του καρδιακού κύκλου. Επίσης, όπως φαίνεται στο σχήμα, στις περιπτώσεις των μοντέλων MI1 και MI2 μέρος της ανακυκλοφορίας καταλήγει στον πλάγιο κλάδο και σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει επίσης μια μικρή ζώνη επανακυκλοφορίας στον κλάδο άπω της στένωσης, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στο σταθερό μοντέλο.



Σχήμα 38: Ζώνες ανακυκλοφορίας στα στενωτικά μοντέλα 50% και 70%. Οι ρευματικές γραμμές κόκκινου χρώματος καταλήγουν στον κλάδο ενώ οι μπλε καταλήγουν στην έξοδο του βασικού αγγείου.

Η μέση τιμή του TAWSS για το σύνολο του τοιχώματος του αγγείου ήταν 0.7 - 1.1Pa για όλα τα μοντέλα. Η κατανομή των TAWSS στις περιπτώσεις με στένωση >50% εμφάνισαν μικρές διαφορές μεταξύ των μοντέλων και σε όλες τις περιπτώσεις υπήρξε μια μεγάλη περιοχή υψηλού TAWSS (>3Pa) στην στένωση περιοχή. Παρότι το μέσο TAWSS για το σύνολο της γεωμετρίας δεν διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των μοντέλων με τον ίδιο βαθμό της στένωσης (διαφορές <2%), οι επιφάνειες με υψηλές (> 3Pa) και χαμηλές (<0,15) τιμές ήταν σημαντικά μεγαλύτερές (> 50%) στα μοντέλα MI1 και MI2. Τα αποτελέσματα για τα μοντέλα με μικρό ποσοστό στένωσης παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού μόνο στις περιπτώσεις των μοντέλων MI2 και MI2 υπάρχουν ταυτόχρονα περιοχές με χαμηλό WSS (<0.15Pa) και περιοχές με υψηλό WSS (>3Pa) και με ροή από ροή από την περιοχή του υψηλού WSS (όπου ευνοείται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων) σε περιοχή χαμηλού WSS, όπου ευνοείται η συσώρευση των αιμοπεταλίων (Σχήμα 39).



Σχήμα 39: Στις περιπτώσεις των μοντέλων MI1 και MI2 υπάρχει ροή από περιοχές με υψηλό TAWSS (κόκκινο) προς περιοχές με χαμηλό TAWSS (μπλε), ενώ στο μοντέλο STABLE αυτό δεν συμβαίνει.

ΟΙ τιμές ΟSI και RRT έχουν σημαντικές μεταβολές μόνο σε συγκεκριμένες περιοχές της γεωμετρίας, άπω της στένωσης και ειδικότερα μετά την πρώτη διακλάδωση στις περιοχές που παρατηρείται ανακυκλοφορία ροής (Σχήμα 40).





Προκειμένου να μελετηθούν οι διακυμάνσεις των ποσοτήτων αυτών μεταξύ των μοντέλων, υπολογίσθηκαν οι περιοχές όπου το OSI και το RRT είναι πάνω από μια συγκεκριμένη τιμή. Για το OSI χρησιμοποιήσαμε την τιμή 0.25, η οποία ήταν η μέγιστη υπολογιζόμενη τιμή για το μη-στενωτικό μοντέλο, και υπολογίσαμε τις περιοχές με OSI μεγαλύτερη από 0.25, 0.3, 0.35, 0.4 και 0.45. Ομοίως, για RRT χρησιμοποιήσαμε την τιμή 5 και υπολογίσαμε τις περιοχές με RRT μεγαλύτερο από 5, 10, 15, 30, 50 και 100. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 41 η έκταση του τοιχώματος του αγγείου με υψηλό OSI και RRT ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τα μοντέλα MI1 και MI2 σε σχέση με το μοντέλο STABLE. Για μεγαλύτερο βαθμό στένωσης στα μοντέλα MI1 και MI2 υπάρχουν σημαντικά μεγαλύτερες επιφάνειες με τιμές OSI και RRT τιμές μεγαλύτερες από το κανονικό.



Σχήμα 41α: Αδιάστατη αγγειακή επιφάνεια (άξονας-x) με τιμή **OSI** πάνω από ένα κατώφλι (άξονας-y) για διαφορετικά ποσοστά στένωσης (άξονας-z).



Σχήμα 41β: Αδιάστατη αγγειακή επιφάνεια (άξονας-x) με τιμή **RRT** πάνω από ένα κατώφλι (άξονας-y) για διαφορετικά ποσοστά στένωσης (άξονας-z).

3.4.3 Συζήτηση

Οι αριθμητικές προσομοιώσεις της ροής του αίματος έχουν διάφορους περιορισμούς όσων αφορά την αναπαραγωγή των πραγματικών συνθηκών της αιματικής ροής εντός των αγγείων, παρόλα αυτά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών μοντέλων. Από τη σύγκριση αυτή προκύπτει ότι στο μοντέλο MI2 στο οποίο υπάρχει ένας κλάδος στην στενωτική περιοχή, μετά το σημείο της μέγιστης στένωσης, παρατηρούνται οι σημαντικότερες διαταραχές της ροής που προάγουν τις θρομβωτικές επιπλοκές. Μάλιστα, το συμπέρασμα αυτό ισχύει και για μέσες στενώσεις (ποσοστό στένωσης ~50%). Από τις υπολογισμένα ρεολογικά μεγέθη οι βασικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των μοντέλων παρατηρούνται στα μεγέθη OSI και RRT. Οι τιμές OSI και RRT έχουν σημαντικές μεταβολές μόνο σε συγκεκριμένες περιοχές της γεωμετρίας, άπω της στένωσης και ειδικότερα μετά την πρώτη διακλάδωση στις περιοχές που παρατηρείται ανακυκλοφορία ροής. Η έκταση του τοιχώματος του αγγείου με υψηλό OSI και RRT ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τα μοντέλα MI1 και MI2 σε σχέση με το μοντέλο STABLE. Σε όλα τα μοντέλα με >20% στένωση σχηματίζονται ζώνες ανακυκλοφορίας άπω της στένωσης κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Στις περιπτώσεις των μοντέλων MI1 και MI2 οι ζώνες αυτές ήταν μεγαλύτερες και κατελάμβαναν μεγαλύτερο κλάσμα του καρδιακού κύκλου. Επίσης, όπως φαίνεται στο σχήμα, στις περιπτώσεις των μοντέλων ΜΙ1 και ΜΙ2 μέρος της ανακυκλοφορίας καταλήγει στον πλάγιο κλάδο και σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει επίσης μια μικρή ζώνη επανακυκλοφορίας στον κλάδο άπω της στένωσης, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στο σταθερό μοντέλο. Παρότι το μέσο TAWSS για το σύνολο της γεωμετρίας δεν διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των μοντέλων με τον ίδιο βαθμό της στένωσης (διαφορές <2%), οι επιφάνειες με υψηλές (> 3Pa) και χαμηλές (<0,15) τιμές ήταν σημαντικά μεγαλύτερές (> 50%) στα μοντέλα MI1 και MI2. Οι περιπτώσεις με ενδιάμεσα και χαμηλά ποσοστά στένωσης (Εικόνα Χ) είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες γιατί μόνο στις περιπτώσεις των μοντέλων MI1 και MI2 παρατηρήθηκαν περιοχές με χαμηλό TAWSS (<0.15Pa) καθώς και περιοχές με υψηλό TAWSS (>3Pa) σε συνδιασμός με αιματική ροή από περιοχές με υψηλό WSS (στις οποίες γίνεται ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων) προς περιοχές με χαμηλό WSS (στις οποίες καθίσταται ευκολότερη η σύνδεση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων επί του τοιχώματος του αγγείου). Επιπλέον έχει επίσης προταθεί ότι η απότομη μεταβολή του WSS μπορεί επίσης να προκαλέσει ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [106] ενώ οι περιοχές με χαμηλές τιμές του TAWSS ευνοούν την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [107].

3.5 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΑΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΣΕ ΕΥΑΛΩΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ

3.5.1 Εισαγωγή

Σε περιοχές με ιδιαίτερα ανατομικά χαρακτηριστικά, όπως η παρουσία αγγειακών κλάδων και η έντονη καμπυλότητα των αγγείων είναι πιθανό να δημιουργηθούν φαινόμενα ανακυκλοφορίας της αιματικής ροής. Το φαινόμενο της ανακυκλοφορίας είναι σημαντικό διότι παρατείνει την παραμονή των στοιχείων του αίματος σε μία περιοχή. Επομένως εάν στην περιοχή αυτή οι συνθήκες είναι ευνοϊκές για τη δημιουργία θρόμβου, όπως για παράδειγμα σε περιοχές που η ρήξη μίας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας εκθέτει θρομβογόνα συστατικά στην αιματική ροή, αυξάνεται η πιθανότητα θρόμβωσης.

Στις προηγούμενες ενότητες αναδείχτηκε ότι ο συνδυασμός συγκεκριμένων ανατομικών παραμέτρων προδιαθέτουν τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών την επακόλουθη θρόμβωση.

Σε αυτή την ενότητα γίνεται η υπόθεση ότι στις περιοχές απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας, συγκεκριμένες αιμοδυναμικές συνθήκες, όπως ανακυκλοφορία της ροής προδιαθέτουν στην ανάπτυξη σχηματισμού αποφρακτικού θρόμβου. Χρησιμοποιήθηκαν προσομοιώσεις υπολογιστικής ρευστοδυναμικής για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της ροής και ιδιαίτερα το σχηματισμό δινών και επανακυκλοφορίας σε ανακατασκευασμένα μοντέλα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου που σχετίζονται με απόφραξη της αρτηρία και έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI) ή με σταθερές στενώσεις (SCAD).

3.5.2 Μέθοδος

3.5.2.1 Αγγειακά μοντέλα

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα αγγειακά μοντέλα που προέκυψαν στην προηγούμενη ενότητα (ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΥΑΛΩΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ). Συγκεκριμένα, μετά από ανάλυση των ανατομικών χαρακτηριστικών στεφανιογραφιών από δύο ομάδες ασθενών με STEMI ή SCAD, προέκυψαν δύο κυρίαρχα αγγειακά μοντέλα για την ομάδα STEMI και ένα για την ομάδα SCAD (Πϊνακας 7).

Πϊνακας 7. Γεωμετρικά χαρακτηριστικά αγγειωκών μοντέλων που σχετίζονται με με έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI) ή σταθερή νόσο (SCAD)

71

	STEMI 1	STEMI 2	SCAD
Μήκος βλάβης (mm)	19.0	16.1	9.7
Διάμετρος αναφοράς βλάβης (mm)	3.0	3.0	2.7
Κλάδος 1 διάμετρος (mm)	2.9	3.3	3.0
Κλάδος 1 γωνία (°)	79	86	80
Κλάδος 2 διάμετρος (mm)	1.9	2.2	1.6
Κλάδος 2 γωνία ([°])	60	82	80
Κλάδος 3 διάμετρος (mm)	1.4	1.5	1.5
Κλάδος 3 γωνία (°)	60	73	80
Κλάδος 4 διάμετρος (mm)	1.4	1.4	1.2
Κλάδος 4 γωνία ([°])	62	70	75
Απόσταση κλάδου 1– κλάδου 2 (mm)	20.4	12.7	17.8
Απόσταση κλάδου 2 – κλάδου 3 (mm)	14.1	n/a	8.5
Απόσταση κλάδου 2 – σημείου μέγιστης στένωσης (mm)	n/a	17.2	n/a
Απόσταση κλάδου 3 – σημείου μέγιστης στένωσης (mm)	4.1	n/a	10.1
Απόσταση σημείου μέγιστης στένωσης – κλάδου 3 distance (mm)	n/a	4.0	n/a
Απόσταση σημείου μέγιστης στένωσης – κλάδου 4 distance (mm)	20.3	n/a	13.7
Απόσταση κλάδου 3 – κλάδου 4 (mm)	n/a	17.8	n/a
Καμπυλότητα στην περιοχή της στένωσης (°)	154	151	163

Για κάθε μοντέλο θεωρήθηκαν τέσσερεις περιπτώσεις: μοντέλο χωρίς αρτηριακή στένωση και μοντέλο με ποσοστό αρτηριακής στένωσης 20%, 50% και 90% λόγω αθηρωματικής βλάβης. Το σκεπτικό ήταν να αξιολογηθούν οι συνθήκες ροής τόσο σε σημαντικές στενώσεις όσο και σε μέτριες στενώσεις επειδή συχνά οι ευάλωτες αθηρωματικές βλάβες συνδέονται συχνά με θετική αναδιαμόρφωση της αρτηριακή δομής [7, 14]. Σε όλες τις περιπτώσεις τα στεφανιαία μοντέλα θεωρήθηκαν σταθερά και τα τοιχώματα των αγγείων θεωρήθηκαν άκαμπτα.

Τα μοντέλα που μελετήθηκαν απεικονίζονται στο Σχήμα 41.




Η μεθοδολογία του σχεδιασμού των προσομοιώσεων υπολογιστικής ρευστοδυναμικής αναφέρονται στο Παράρτημα Γ.

3.5.2.2 Ποσοτικοποίηση ανακυκλοφορίας ροής

Για την ποσοτικοποίηση των διαφορών των ρεολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ των μοντέλων και ειδικότερα της ανακυκλοφορίας της ροής μελετήθηκαν τα εξής: (α) η συνολική μείωση του ρυθμού ροής που προκαλείται από τη στένωση σε σχέση με εκείνη

του φυσιολογικού, χωρίς στένωση αγγείου και (β) η χρονική διακύμανση της απόφραξης του κάθε κλάδου κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου. Αυτή η παράμετρος ορίζεται ως το ποσοστό της επιφάνειας του αγγείου που έχει διανύσματα ταχύτητας ροής στραμμένα προς την αντίθετη κατεύθυνση από την έξοδο της ροής. Μπορεί να ερμηνευθεί ως το ποσοστό του εμβαδού διατομής του αγγείου στο οποίο εμποδίζεται η ροή, λόγω του σχηματισμού μιας ζώνης επανακυκλοφορίας. Από το ποσοστό αυτό υπολογίσθηκε το ποσοστό της διατομής του αγγείου που καταλαμβάνεται από ανακυκλοφορία της ροής στο βασικό αγγείο (LAD) και στο δύο κλάδους του αγγείου πριν και μετά από τη στένωση.

3.5.3 Αποτελέσματα

3.5.3.1 Κατανομή της ροής

3.5.3.1.1 Φυσιολογικό αγγείο – στένωση 20%

Για το φυσιολογικό αγγείο δεν σχηματίζεται καμία επανακυκλοφορία κατά μήκος του κύριου κλάδου, καθώς και στην είσοδο των κλάδων. Όταν εισάγεται ένα μικρό ποσοστό στένωσης (20%) εμφανίζεται μία αδύναμη επανακυκλοφορία στην είσοδο του κλάδου 3 η οποία όμως είναι περιστασιακή και εμφανίζεται σε περιορισμένες χρονικές στιγμές του καρδιακού κύκλου (Σχήμα 42).



Σχήμα 42. Κατανομή της ροής στο μοντέλο STEMI 1 γεωμετρίας στο κανονικοποιημένο χρόνο 0.75, που αντιστοιχεί σε μέγιστο ρυθμό ροής, για το μοντέλο χωρίς στένωση (άνω πάνελ) και το μοντέλο με στένωση 20% (κάτω πάνελ). Δεν σχηματίζονται σε καμία περίπτωση σημαντικές ζώνες ανακυκλοφορίας.

3.5.3.1.2 Στενώσεις 50% και 90%

Το Σχήμα 43 φαίνεται εικόνα και λεπτομέρεια της ανακυκλοφορίας της ροής στο στόμιο του κλάδου 3 για το μοντέλο STEMI 1 στην περίπτωση στένωσης 50%. Η στένωση δημιουργεί μια ισχυρή ζώνη ανακυκλοφορίας. Η ανακυκλοφορία αυτή παρατηρείται επίσης στο μοντέλο STEMI 2 αλλά όχι για στο μοντέλο SCAD για το ίδιο ποσοστό στένωσης. Ανάλυση των γραμμών ροής στο μοντέλο SCAD σε όλο το καρδιακό κύκλο υποδηλώνει ότι κατά το μεγαλύτερο μέρος του καρδιακού κύκλου η ροή δεν επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία της στένωσης. Σε αντίθεση, στα μοντέλα STEMI 1 και 2 εμφανίζονται σημαντικές

ανακυκλοφορίες της ροής σε όλη σχεδόν τη διάρκεια του κύκλου στην περίπτωση στένωσης 50%.



Σχήμα 43. Κατανομή της ροής για τα μοντέλα με στένωση 50% διάμετρο. Υπάρχει ανακυκλοφορία της ροής στο στόμιο του κλάδου σε αμφότερες τις γεωμετρίες STEMI (μπλε βέλη) ενώ δεν παρατηρείται ανακυκλοφορία στο μοντέλο SCAD. Στο μοντέλο STEMI 2 η δίνη της επανακυκλοφορίας ουσιαστικά εμποδίζει την είσοδο της ροής στον κλάδο (λεπτομέρειες στη μεγεθυμένη εικόνα).

Με την αύξηση του ποσοστού στένωσης σε 90% ενισχύεται η ανακυκλοφορία σε όλα τα μοντέλα (Σχήμα 44). Στην περίπτωση του μοντέλου STEMI 2 φαίνεται ότι η ροή πρακτικά μπλοκάρεται όχι μόνο στην είσοδο του κλάδου 3, αλλά επίσης μόλις μετά τη στένωση κατά μήκος του κύριου κλάδου. Η προσθήκη στένωσης 90% προκαλεί σοβαρές ανακυκλοφορίες ροή όχι μόνο στα μοντέλα STEMI 1 και 2, αλλά ακόμη και στη μετα-στενωτική περιοχή στον αυλό του αγγείου του μοντέλου SCAD.



Μοντέλο STEMI 2

Σχήμα 44. Κατανομή της ροής για τα μοντέλα με στένωση 90%. Στο μοντέλο STEMI 2 παρουσιάζεται ανακυκλοφορία της ροής τόσο στον βασικό αγγείο (κόκκινο βέλος) όσο και στον κλάδο (μπλε βέλος) μετά τη στένωση. Στο μοντέλο SCAD παρουσιάζεται επίσης ανακυκλοφορία μετά στη στένωση (κόκκινο βέλος) παρά την απουσία κλάδου.

3.5.3.2 Ποσοτική ανάλυση παροχής ροής

Στον Πίνακα 8 φαίνεται το ποσοστό μείωσης της παροχής εισροής για τις περιπτώσεις στενώσεων 50% και 90% σε σχέση με τη περίπτωση υγιούς αγγείου (στένωση 0%) για δύο τιμές πτώσης πίεσης (10 και 20mm Hg). Όλες οι περιπτώσεις στένωσης 50% έχουν ως αποτέλεσμα πολύ μικρή μείωση της ποσότητας ρευστού που ρέει διαμέσου ολόκληρου του αρτηριακού δέντρου. Για τη στένωση 90% τα αποτελέσματα έχουν σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των μοντέλων με τη μεγαλύτερη μείωση της συνολικής ροής να παρατηρείται στο μοντέλο STEMI 1.

Πίνακας 8. Μείωση παροχής εισροής (ποσοστό) στενώσεις 50% και 90% στενώσεων σε σχέση με αγγεία χωρίς στένωση για όλα τα μοντέλα για δυο πτώσεις πίεσης (~ 0 δείχνει αμελητέα αλλαγή).

		Μ	Μοντέλο STEMI 1				Μοντέλο STEMI 2				Μοντέλο SCAD			
50 %	10 mm Hg	μοd μνηγονης 4 2.4	e kyádog 3 1.1	6 6	, Ekpoń 8.8	2υνολική ροή 0-	 Δ	, Κλάδος 4 Ο	ekpoń O	.0 Συνολική ροή 8	Κλάδος 3	т Кλάδоς 4 9	Ļodų 1.7	
στένωση	20 mm Hg	1.2	0.6	2.0	2.0	~0	~0	~0	~0	0.4	~0	0.8	0.9	
90 %	10 mm Hg	51.5	0.4	85.2	84.6	35.9	81.6	81.2	81.1	37.6	~0	84.4	84.3	
στένωση	20 mm Hg	46.7	0.5	77.1	76.7	33.1	74.9	74.8	74.8	34.3	~0	77.0	76.8	

3.5.3.3 Ποσοτική ανάλυση της ανακυκλοφορίας

Το Σχήμα 45 δείχνει το ποσοστό ανακυκλοφορίας όπως εκφράζεται από την επιφάνεια του αγγείου στο οποίο εμφανίζεται μπλοκ της ροής λόγω οπισθοροής. Σε όλα τα διαγράμματα εμφανίζεται στο κανονικοποιημένο χρόνο 0.4 υψηλό ποσοστό ανακυκλοφορίας το οποίο όμως δεν οφείλεται στη γεωμετρία αλλά στο παλμό της αιματικής ροής, η οποία στο χρονικό αυτό σημείο μηδενίζεται και γίνεται στιγμιαία αρνητικός (Σχήμα Χ, Παράρτημα Χ). Στο άνω πάνελ του Σχήματος Χ φαίνονται τα αποτελέσματα για τον κλάδο 3 των τριών μοντέλων για τη στένωση 50%, ενώ τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τον κλάδο και στένωση 90% φαίνεται στο μεσαίο πάνελ του σχήματος. Στο κάτω πάνελ του σχήματος φαίνονται τα αποτελέσματα για τον κεντρικό κλάδο (LAD). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι στο αρχικό τμήμα του κλάδου 3 και μέχρι απόσταση μήκους περίπου 1.5mm από την έκφυση του κλάδου υπάρχει ζώνη ανακυκλοφορίας για το μεγαλύτερο μέρος του καρδιακού κύκλου η έκταση της οποίας όμως διαφοροποιείται μεταξύ των μοντέλων. Στην περίπτωση της στένωσης 50% είναι πιο έντονη στην περίπτωση του μοντέλου STEMI όπου η ζώνη ανακυκλοφορίας καταλαμβάνει μέχρι και το 70% της διατομής του αγγείου στην περιοχή αυτή. Στην περίπτωση της στένωσης 90% παρατηρούνται παρόμοια φαινόμενα στον κλάδο 3 και η ανακυκλοφορία είναι εντονότερη στο μοντέλο STEMI 2. Στο μοντέλο SCAD οι ανακυκλοφορία στο κλάδο 3 είναι σημαντικά μικρότερη από τα μοντέλα STEMI ιδιαίτερα για την στένωση 90%. Στα κεντρικό αγγείο παρατηρείται μέτρια ανακυκλοφορία πλησίον του πρώτου κλάδου ο οποίος βρίσκεται σε κανονικοποιημένη απόσταση 0.2 σε όλα τα μοντέλα. Μία ισχυρή ζώνη επανακυκλοφορίας παρατηρείται μετά τη στένωση όπου ν απόφραξη μπορεί να φτάσει το 70% και στο τρία μοντέλα και για σχεδόν το σύνολο του καρδιακού κύκλου.



STEMI 1

STEMI 2

SCAD

Σχήμα 45. Επάνω πάνελ: ποσοστό απόφραξης κατά μήκος του κλάδου 3, για στένωση 50%. Μέσο πάνελ: ποσοστό απόφραξης κατά μήκος του κλάδου 3, για στένωση 90%. Κάτω πάνελ: ποσοστό απόφραξης κατά μήκος του πρόσθιου κατιόντα κλάδου (LAD) για στένωση 90%. Οι κάθετες γραμμές B1, B2, B3 και B4 υποδεικνύουν τις θέσεις των αντίστοιχων κλάδων κατά μήκος του LAD, το S τη θέση της μέγιστης στένωσης και τα t1 και t2 αντιστοιχούν στις χρονικές στιγμές ελαχιστοποίησης της ροής λόγω παλμικότητας.

3.5.4 Συζήτηση

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά της στεφανιαίας δομής στην περιοχή μιας αθηρωματικής πλάκας σχετίζονται με τη δημιουργία ανακυκλοφορίας και δινών. Εάν οι αιμοδυναμικές συνθήκες πλησίον μια αθηρωματικής πλάκας είναι ευνοϊκές, τότε μια δυνητική ρήξη της πλάκας θα οδηγούσε σε σχηματισμό αποφρακτικού θρόμβου και σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει γιατί ενώ πολλές πλάκες υφίστανται ρήξη κατά μήκος μιας στεφανιαίας αρτηρίας συγκεκριμένες μόνο ρήξεις οδηγούν σε σχηματισμού αποφρακτικού θρόμβου και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι όταν υφίσταται μια μη σημαντική στένωση της αρτηρίας (20%), αρχίζει να σχηματίζεται ανακυκλοφορία στο στόμιο του κλάδου πριν από τη στένωση σε όλα τα μοντέλα αλλά η ανακυκλοφορία αυτή είναι ασθενής και παρατηρείται σε μέρος μόνο του καρδιακού κύκλου. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενη μελέτη [96]. Ωστόσο όταν η στένωση γίνεται σημαντικότερη (50%), υπάρχει εμφανής διαφοροποίηση μεταξύ των μοντέλων αφού μια ισχυρή ζώνη επανακυκλοφορίας σχηματίζεται στο στόμιο του κλάδου μετά τη στένωση μόνο στα μοντέλα STEMΙ.

Το φαινόμενο αυτό μπορεί ενδεχομένως να σχετίζεται με το σχηματισμό θρόμβων μετά από τη στένωση διότι οι ρεολογικές αυτές συνθήκες ευνοούν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, ιδίως όταν αυτά έχουν προηγουμένως ενεργοποιηθεί από τις υψηλές διατμητικές τάσεις τις οποίες υφίστανται κατά την διάβασή τους από τη στένωση. Η παρατήρηση αυτή είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρείται συχνά σε περιοχές με μικρές ή μέτριες αγγειακές στενώσεις [108, 109]. Μικρές πλάκες που δημιουργούν μη σημαντικές στενώσεις μπορεί να είναι επιρρεπείς σε ρήξη με επακόλουθη δημιουργία μιας ήπιας έως μέτριας απόφραξης η οποία εάν οι αιμοδυναμικές συνθήκες είναι κατάλληλες μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση. Όταν δεν πληρούνται αυτές οι προϋποθέσεις οι ρήξεις των πλακών δεν εξελίσσονται σε απόφραξη και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Όταν σοβαρότητα της στένωσης αυξάνεται, τα φαινόμενα επανακυκλοφορίας επίσης αυξάνονται επίσης. Σε ιδιαίτερα σοβαρές στενώσεις (90% στη μελέτη), η ροή σχεδόν μπλοκάρεται μετά τη στένωση από τη σχηματιζόμενη δίνη ακόμη και χωρίς την παρουσία κλάδου στην περιοχή. Αυτό υποδηλώνει ότι ακόμη και μία σταθερή στεφανιαία βλάβη εάν γίνει εξαιρετικά στενωτική μπορεί να οδηγήσει σε θρομβωτική απόφραξη μετά από

81

ενδεχόμενη ρήξη της. Η παρατήρηση αυτή είναι σύμφωνη με προηγούμενες ενδείξεις ότι οι σημαντικές, σύνθετες βλάβες είναι πιο επιρρεπείς στην δημιουργία ολικών αποφράξεων [110] και από ιστολογικές εξετάσεις που αποδεικνύουν ότι οι ρήξεις πλακών που οδηγούν σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συμβαίνουν συχνότερα εντός των σημαντικών στενώσεων [45, 70, 111].

Η παρουσία διακλαδώσεων μπορεί επίσης να προδιαθέτει την ανάπτυξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου μέσω ποικίλων μηχανισμών. Οι κλάδοι κατά μήκος των στεφανιαίων αρτηριών έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν διαταραχές της ροής και να μεταβολές στις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες οι οποίες ευνοούν τόσο την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και προάγουν την ευπάθεια των αθηρωματικών πλακών [56, 112-114]. Οι αθηρωματικές βλάβες είναι γνωστό ότι σχηματίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του αγγειακού δικτύου , όπως τα σημεία αρτηριακής καμπυλότητας και διακλαδώσεων όπου η υπάρχει διαταραχή της ροής και συνθήκες χαμηλών διατμητικών τάσεων [92, 98]. Οι χαμηλές τάσεις διατμήσεως δημιουργούν βλάβες με φαινότυπο αθηρωματικής πλάκας και τις προϋποθέσεις για ρήξη της πλάκας και θρόμβωση ακόμα και σε μη σημαντικές στενώσεις [94, 95].

3.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Προηγούμενες μελέτες έχουν επιδείξει ότι η κατανομή των αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία δεν είναι ομοιόμορφη αλλά υπάρχουν αγγειακές περιοχές στις οποίες εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα. Επιπλέον, η ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας δεν οδηγεί πάντα σε ολική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και ισχαιμικό επεισόδιο. Επομένως τα ανατομικά χαρακτηριστικά και οι ενδοαγγειακές ρεολογικές συνθήκες ενδέχεται να επηρεάζουν την κατανομή των αθηρωματικών πλακών αλλά και το αποτέλεσμα της ρήξης μια αθηρωματικής πλάκας.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι υπάρχουν συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά των στεφανιαίων αγγείων τα οποία, σε συνδυασμό με την παρουσία μιας αθηρωματικής στενωτικής βλάβης, τα καθιστούν ευάλωτα σε ολική απόφραξη σε περίπτωση ρήξης της πλάκας. Επιπλέον τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά στα ευάλωτα αυτά αγγειακά τμήματα ευνοούν τη δημιουργία του αποφρακτικού θρόμβου.

Η μελέτη διεξήχθη αναδρομικά σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σταθερή στεφανιαία νόσο στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. Και για τις δύο ομάδες ασθενών υπήρχε κλασσική στεφανιογραφία μέσω της οποίας εντοπίσθηκε η ένοχη ή η σταθερή αθηρωματική βλάβη. Σε υποσύνολο των ασθενών υπήρχε επιπλέον διαθέσιμη αξονική στεφανιογραφία. Τα ανατομικά και ρεολογικά χαρακτηριστικά των αγγειακών τμημάτων προσδιορίστηκαν σε ανακατασκευασμένα στο χώρο μοντέλα των αγγείων. Για την ανακατασκευή των αγγείων αναπτύχθηκε νέα τεχνική που βασίζεται στις δισδιάστατες προβολές της κλασσικής στεφανιογραφίας. Από την ανάλυση των ανατομικών χαρακτηριστικών των ευάλωτων και των σταθερών αγγειακών τμημάτων στα τρισδιάστατα μοντέλα προσδιορίστηκαν αυτά που συνδέονται με τις ευάλωτες πλάκες, η ρήξη των οποίων οδηγεί σε ολική απόφραξη και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ρεολογικές συνθήκες στα ευάλωτα και σταθερά αγγειακά τμήματα αναλύθηκαν μέσω προσομοιώσεων υπολογιστικές ρευστοδυναμικής.

Τα κύρια συμπεράσματα της μελέτης είναι τα εξής:

 Η τρισδιάστατη ανακατασκευή της δομής των στεφανιαίων αγγείων είναι δυνατή από τις δισδιάστατες προβολές της κλασικής στεφανιογραφίας χωρίς τροποποίηση του πρωτοκόλλου της εξέτασης και με ικανοποιητική ακρίβεια σε σχέση με την

83

αξονική στεφανιογραφία. Η μελέτη των στεφανιαίων αγγείων σε τρισδιάστατη ανακατασκευή έχει σημαντικά πλεονεκτήματα καθώς εξαλείφει ενδογενείς περιορισμούς της κλασικής στεφανιογραφίας, όπως οι αλληλεπικαλύψεις των αγγείων και το φαινόμενο βράχυνσης των αγγείων. Επιπλέον επιτρέπει την προσδιορισμό ανατομικών χαρακτηριστικών που δεν μπορούν να προσδιορισθούν από τις δισδιάστατες προβολές όπως η καμπύλωση και η στρέψη των αγγείων στο χώρο.

- Τα ανατομικά χαρακτηριστικά των αγγειακών τμημάτων που συνδέονται με τις αθηρωματικές βλάβες που οδήγησαν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι τα εξής:
 - Απόσταση της βλάβης (σημείο μέγιστη στένωσης) από την έκφυση του πρόσθιου κατιόντα κλάδου μεταξύ 20mm και 40mm
 - Μήκος βλάβης > 16.5mm
 - Καμπυλότητα του αγγείου στην περιοχή της στένωσης < 165°
 - Παρουσία επί της βλάβης ενός κλάδου του αγγείου μετά από το σημείο της μέγιστης στένωσης, είτε παρουσία επί της βλάβης δύο κλάδων του αγγείου, ενός πριν και ενός μετά από το σημείο της μέγιστης στένωσης
 - Η αθηρωματική νόσος στα σημεία καμπών των αγγείων καταλαμβάνει συμμετρικά τα τοιχώματα του αγγείου, δηλαδή δεν εντοπίζεται μόνο στο εξωτερικό ή μόνο στο εσωτερικό ως προς την καμπή τοίχωμα.
- Η εκτέλεση προσομοιώσεων υπολογιστικής ρευστοδυναμικής σε ανακατασκευασμένα μοντέλα των στεφανιαίων αγγείων είναι δυνατή και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη ανάλυση των ενδοαγγειακών ρεολογικών συνθηκών.
- Τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά στα αγγειακά τμήματα στα οποία βρίσκονται οι αθηρωματικές βλάβες που οδήγησαν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι τα εξής:
 - Για ποσοστά στένωσης >20% της διαμέτρου αναφοράς του αγγείου σχηματίζονται ζώνες ανακυκλοφορίας άπω της στένωσης και μέρος της ανακυκλοφορίας καταλήγει στον πλάγιο κλάδο. Το φαινόμενο είναι παροδικό και εμφανίζεται σε κλάσμα του καρδιακού κύκλου
 - Για ποσοστό στένωσης >50% της διαμέτρου αναφοράς του αγγείου σχηματίζεται μία ισχυρή ζώνη ανακυκλοφορίας στο στόμιο του πλάγιου κλάδου άπω της στένωσης η οποία διαρκεί για το σύνολο σχεδόν του καρδιακού κύκλου

- Για ποσοστό στένωσης ~90% της διαμέτρου αναφοράς του αγγείου η ανακυκλοφορία η άπω της στένωσης είναι έντονη ακόμη και χωρίς την παρουσία πλάγιων κλάδων
- Υπάρχουν περιοχές στα αγγεία με υψηλή τοιχωματική διατμητική τάση (WSS>3Pa), στις οποίες ευνοείται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, πριν από περιοχές με χαμηλή διατμητική τάση (WSS<0.15Pa), στις οποίες ευνοείται η συσσώρευση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων
- Υπάρχουν περιοχές άπω της στένωσης όπου ακόμη και για ποσοστά στένωσης ~50% ο χρόνος παραμονής των έμμορφων στοιχείων του αίματος είναι σημαντικά μεγαλύτερος από ότι σε γειτονικές περιοχές. Επίσης στις ίδιες περιοχές εμφανίζεται στάση της ροής ή οπισθοροή. Και τα δύο φαινόμενα ευνοούν το σχηματισμό θρόμβων

Τα αποτελέσματα της μελέτης, εφόσον επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών, ενδέχεται να έχουν σημαντικό κλινικό όφελος στον προσδιορισμό των ευάλωτων αθηροσκληρωτικών βλαβών που φέρουν υψηλή πιθανότητα πρόκλησης εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά και στη διαστρωμάτωση του κινδύνου αρχόμενων βλαβών να εξελιχθούν σε ευάλωτες σε ρήξη και θρόμβωση.

4 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

4.1 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

4.1.1 ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

4.1.1.1 Centreline extraction

First, a vessel enhancement procedure is performed using a multiscale approach proposed in [115]. In detail, the filter responses for eight exponentially distributed scales in the interval 0.5mm-5mm are calculated. The filters calculate the 2nd order derivatives, build the Hessian matrix H, decompose it into eigenvalues λ_1, λ_2 , and analyse them to determine the likelihood of a pixel belonging to a vessel. This analysis is based on the hypothesis that the vessels are bright structures in a dark background, i.e., $|\lambda_1| \leq |\lambda_2|$. The filter defined in [115] was implemented as follows:

$$\upsilon(\gamma) = \max \, \upsilon(s, \gamma) \qquad s_{\min} \le s \le s_{\max}$$

$$\upsilon(s) = \begin{cases} 0 & \text{if } \lambda_2 > 0\\ e^{\frac{B^2}{2\beta^2}} \left(1 - e^{\frac{y^2}{2c^2}}\right) \end{cases}$$

where ${}^{S_{\min}}, {}^{S_{\max}}$ are the minimum and maximum scale values at which relevant structures are expected to be found, $B = \lambda_1 / \lambda_2$ discriminates the blob-like structures and $Y = \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2}$ eliminates background noise and ${}^{\beta}$ and c are thresholds which control the sensitivity of the line filter to the measures B and S. Scale normalization is achieved by multiplying the Hessian matrix by σ^2 before eigenvalue decomposition. Next, the hysteresis thresholding is used, which is suited to discard non-tubular structures since it offers the possibility to retain only the elements that match both an intensity criterion and a criterion of size of the connected components. Firstly, a high threshold to recognize tubular complexes is selected followed by a low threshold with which only the brighter parts of tubule complexes are recognized as foreground. The threshold values are chosen low enough to obtain a light over-segmentation. The thresholds are computed as quantities of the cumulated histogram of the vessel enhanced image. The 92nd percentile for the low threshold and the 98th percentile for the high threshold have been used. Another important observation is that the vessel enhancement procedure described above produces a low vesselness response to blob-like structures. Structures in the image with similar properties as the blob-like structures are the vessel bifurcations. Hence, bifurcations will give a lower vesselness response than an ordinary vessel segment. The low response can produce small holes in the binarized image. Hence, a morphological 'closing' operator is applied prior to thinning in order to remove these holes.

4.2 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

4.2.1 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΡΟΗΣ

Αίμα μοντελοποιήθηκε ως ασυμπίεστο Νευτώνειο υγρό, διότι για τις περιπτώσεις των στεφανιών μοντέλων και τις διαστάσεις των αγγείων που μελετήθηκαν ο ρυθμός διάτμησης (shear rate) είναι μεγαλύτερος από αυτόν που το αίμα εμφανίζει εξάρτηση του ιξώδους του από το ρυθμό διάτμησης, σε όλο τον καρδιακό κύκλο. Η ροή θεωρήθηκε στρωτή (δεν χρησιμοποιήθηκε μοντέλο τύρβης) διότι οι υπολογιζόμενοι αριθμοί Reynolds ήταν κάτω από 100, ακόμη και για τις περιπτώσεις της 90% στένωσης. Σε όλες τις προσομοιώσεις τα τοιχώματα του αγγείου θεωρήθηκαν άκαμπτα και σταθερά. Προκειμένου να εφαρμοσθούν κατάλληλες οριακές συνθήκες ακολουθήθηκε η εξής στρατηγική: στην είσοδο του αγγείου χρησιμοποιήθηκε η κυματομορφή για τη ροή μάζας από τη βιβλιογραφία [2]. Για την περίπτωση του μοντέλου χωρίς στένωση (υγιές μοντέλο) η κατανομή ροής μάζας Για την υγιή περίπτωση η κατανομή της ροής μάζας μεταξύ το βασικού αγγείου και των κλάδων έγινε χρησιμοποιώντας την παραδοχή ότι η διατμητική τάση στο τοίχωμα (WSS) παραμένει σταθερή στο 1,5 Pa [3]. Αν υποθέσουμε κατανομή ροής Poiseuille τότε το WSS σχετίζεται με τη ροή μάζας στον κλάδο και αυτό οδηγεί σε μια σχέση μεταξύ της ροής μάζας και της ακτίνας των δύο αγγείων (κεντρικού και κλάδου):

$$\tau_w = \frac{4\mu Q}{\pi r^3} \Longrightarrow \cdots \Longrightarrow \frac{Q_{i,0}}{r_i^3} = \frac{Q_{m,i}}{r_{m,i}^3}$$

Όπου $Q_{i,0}$ είναι η ροή μάζας στον κλάδο i, Q_m είναι η ροή μάζας στο κεντρικό αγγείο μετά τον κλάδο i και r_i είναι η ακτίνα του κλάδου i ενώ $r_{m,i}$ είναι η ακτίνα του κεντρικού αγγείου μετά τον κλάδο i.

Η ροή μάζας για κάθε κλάδο υπολογίστηκε βάση της ίδιας υπόθεσης ως κλάσμα της συνολικής εισροής:

$$Q_i = Q_{tot} \cdot f \ r_1, \dots, r_i = Q_{tot} \cdot f_i$$

Ο τρόπος αυτός υπολογισμού της κατανομής της ροής μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα μη στενωτικά μοντέλα διότι η προσομοίωση της ροής έδειξε μικρές μεταβολές του WSS, με περισσότερο από το 99% της επιφάνειας του τοιχώματος του αγγείου να έχει TAWSS μεταξύ 1Pa και 3Pa, εντός δηλαδή της αναφερόμενης ως μη παθολογικής περιοχής τιμών [3]. Ωστόσο, στην περίπτωση των στενωτικών μοντέλων η προαναφερθείσα υπόθεση δεν ευσταθεί. Στην στεφανιαία κυκλοφορία, η ροή καθορίζεται κυρίως από την αντίσταση του δικτύου και όχι από τη διαφορά της πίεσης και έτσι στα στενωτικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν χρονικά εξαρτώμενες αντιστάσεις. Η τιμή της αντίστασης του δικτύου για κάθε έξοδο, η ροή μάζας και η πίεση σε κάθε έξοδο και η συνολική πτώση πίεσης κάθε στιγμή πρέπει να ικανοποιεί την ακόλουθη εξίσωση:

$$Q_i = Q_{tot} \cdot f \ r_1, \dots, r_i = Q_{tot} \cdot f_i$$

Χρησιμοποιώντας τις πιέσεις εξόδου που λάβαμε από το μη-στενωτικό μοντέλο και την ροή σε κάθε έξοδο υπολογίσαμε τη χρονικά εξαρτώμενη αντίσταση εκροής για κάθε έξοδο, χρησιμοποιώντας ως συνολική διαφορά πίεσης αυτή μεταξύ της αορτής και της δεξιάς κοιλίας. Κατά τη διαδικασία βρήκαμε ότι η αντίσταση θα μπορούσε να εκτιμηθεί χωρίς τη χρήση των πιέσεων εξόδου από τη μη-στενωτική γεωμετρία:

$$R_{i} = \frac{\Delta P_{tot} - P_{out,i}}{Q_{tot} \cdot f_{i}} \approx \frac{\Delta P_{tot}}{Q_{tot} \cdot f_{i}} = \frac{R_{tot}}{f_{i}}$$

Αυτή η προσέγγιση δίνει προφανώς λίγο μεγαλύτερες τιμές για τις αντιστάσεις εκροής, καθώς δεν λαμβάνει υπόψη την πτώση πιέσεως εντός του υπολογιστικού τομέα. Ωστόσο, οι προκύπτουσες εκροές των δύο μεθόδων έχουν λιγότερο από 2% διαφορά, διότι η πτώση της πίεσης μεταξύ της εισόδου και των εξόδων του υπολογιστικού τομέα είναι πολύ μικρή σε σχέση με τη συνολική πτώση πίεσης. Όλες οι προσομοιώσεις ροής πραγματοποιήθηκαν στο FLUENT και οι εξαρτώμενες από το χρόνο, εκροή και αντίσταση οριακές συνθήκες εφαρμόστηκαν χρησιμοποιώντας συναρτήσεις χρήστη (UDFs). Σε κάθε επανάληψη η εκροή σε κάθε έξοδο τροποποιήθηκε ώστε να συνάδει με την προαναφερόμενη εξίσωση και, τέλος, η ροή μάζας στην είσοδο διορθώθηκε για να ικανοποιήσει τη διατήρηση μάζας. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το META [4] και, εκτός από κατά τη μέση χρονική τιμή της διατμητικής τάσης τοιχώματος (TAWSS) και την απεικόνιση του πεδίου ροής χρησιμοποιώντας γραμμές ροής, υπολογίσθηκε ο δείκτη ταλάντωσης της διάτμησης (OSI) και ο σχετικός χρόνος παραμονής (RRT) όπως περιγράφεται σε προηγούμενες εργασίες [5,6].

4.3 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

4.3.1 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΡΟΗΣ

Numerical grids for twelve total cases were constructed with tetrahedral and wedge elements (Figure X) using the commercial grid generator software Gambit. Each numerical grid consisted of approximately 2 million cells with varying grid density. Denser grid notes have been placed near the wall boundary of the arterial tree as well as at the bifurcation points. Simulations have been also performed with lower/higher number of cells in order to make sure that with the number of cells finally adopted for the parametric study, grid independency has been achieved. The GFS flow solver has been used in this study [112, 116-118]. The fluid model solves numerically the time averaged form of the full Navier-Stokes equations describing the laminar or turbulent motion of a fluid using fully unstructered numerical grids. These equations are written for an arbitrary coordinate system and for cartesian velocity components as follows:

Mass conservation equation:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \vec{u} = 0$$

where ρ is the density, t the time, \vec{u} the velocity vector. Momentum conservation equation:

$$\frac{\partial \rho \vec{u}}{\partial t} + \nabla \cdot \left(\vec{u} \otimes \vec{u} - \vec{S} \right) = 0$$

$$\overline{S} = -\left(P + \frac{2}{3}\mu\nabla\cdot\vec{u}\right)\overline{I} + \mu\left(\nabla\otimes\vec{u} + \left(\nabla\otimes\vec{u}\right)^{T}\right)$$

and S the stress tensor, P the pressure, μ the viscosity of the fluid and I is the unit tensor. The discretisation method is based on the finite volume approach and the pressure is computed with a method resembling the PISO algorithm [119, 120]; a 2nd order spatial discretisation scheme has been used. For simulating non-Newtonian fluid flow, different models for the molecular viscosity can be found in literature. Shibeshi and Collins have shown that blood at rest requires a yield stress to start flowing [121]. The power law does not take into account this characteristic feature. The Casson model, however, takes into consideration this behavior of blood, and that was the reason that this model was chosen to be used in the present study. In this model the blood viscosity is given by the equation:

$$\mu = \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} + \frac{\sqrt{\eta \cdot \tau_0}}{\sqrt{\dot{\gamma}}} + \eta$$

where τ_0 is the yield stress and η is the Casson rheological constant [122]. Widely accepted values for those constants are 0.005 Pa for τ_0 and 0.0035 Pa•s for η [119]. The maximum value for the viscosity used is 0.01 Pa•s [121]. Furthermore, $\dot{\gamma}$ is the shear rate. The relation between $\dot{\gamma}$ and the rate of deformation \overline{D} is expressed as:

$$\dot{\gamma} = \sqrt{\frac{1}{2} \cdot \sum_{i} \sum_{j} \mathbf{\Phi}_{ij} \cdot \mathbf{D}_{ji}}$$

The rate of deformation tensor D can be expressed as:

$$\overline{\mathbf{D}} = \frac{1}{2} \cdot \left[\mathbf{V} \otimes \vec{\mathbf{u}} + \mathbf{V} \otimes \vec{\mathbf{u}} \right]^{\mathbf{T}}$$

The shear stress tensor $\overline{\tau}$ is related to viscosity μ and the rate of deformation \overline{D} according to the relation:

$$\overline{\tau} = \mu \cdot \overline{D}$$

At the inlet, a pre-described pulse of the blood flow rate and pressure has been assumed [123] (Figure 45) which corresponds to a typical flow rate variation during the cardiac cycle. At the walls, no slip condition is applied. For the conditions at the exit of each branch, again the mass flow rate is prescribed using the following procedure which can be realized schematically in Figure X. A total pressure drop is assumed for the whole arterial system which includes the known geometry in which the flow will be simulated and the remaining unknown fluid circuit. Two known geometries are considered. The first one represents a non-stenotic artery while the second is the actual geometry with the stenosis. For arterial trees without stenosis arteries typically adapt to maintain a normal WSS through a compensatory mechanism [124]. The WSS for laminar steady flow in a straight tube may be estimated by the following equation:

$$\tau_{\text{wall}} = \frac{32 \cdot \mu \cdot Q}{\pi \cdot D^3}$$

where Q is the volumetric flow rate, μ is the blood viscosity and D is the conduit diameter. Thus the volumetric flow rate through each branch can be assumed to be analogous to the third power of the conduit diameter D. In order to estimate the percentage of flow rate that enters each branch after a bifurcation, the following procedure is employed, similar to that proposed by Chen et al [125]. First, the vessel's diameters are measured just before and after the bifurcation. Then, the pressure drop in each of the branches present in the unrestricted geometric model can be estimated while at the same time the pressure drop in the remaining unknown flow circuit present at the end of the branches considered can be computed by a simple subtraction from the assumed total pressure head. That allows estimation of the flow resistance in the unknown circuit. This flow resistance of the unknown circuit is then assumed to be the same also for the restricted arterial tree. Steadystate calculations are then performed for the restricted arterial tree using the same total pressure drop values but at the same time knowing the flow resistance of the unknown arterial circuit. An iterative process is employed in which the flow for each branch is recalculated so that the total pressure drop remains the same. That eventually leads to a reduced total flow rate due to the increased pressure drop that the stenosis causes. Since the method cannot be employed for pulsatile pressure input, during the time steps of the transient flow simulation the pressure drop through each branch is linearly interpolated from the values obtained from the steady-state simulations. A large number of 36 cases have been simulated for obtaining the flow rate distribution in each of the branches considered in the reconstructed arterial trees, for different pressure drops and different degrees of stenoses.





Flow rate at inlet branches flow partition

Figure 45.

Upper panel: Details of the numerical grid

Middle panel: Phasic coronary blood flow rate used as input for the arterial tree.

Lower panel: Schematic diagram of the equivalent electric circuit of pressure losses (a) in the unrestricted and (b) the restricted geometry. R_{UNRSTR} is the flow resistance in the simulated arterial branch without the stenosis, R_{RSTR} is the flow resistance in the simulated arterial branch with the stenosis and $R_{PERIPHERAL}$ is the flow resistance of the remaining blood flow circuit for an assumed ΔP (steady state simulations for assumed ΔP 10 and 20 mm Hg).

5 ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- A. E. Moran, M. H. Forouzanfar, G. A. Roth, G. A. Mensah, M. Ezzati,
 A. Flaxman, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014; **129**: 1493-501.
- [2] S. Yusuf, S. Reddy, S. Ounpuu,S. Anand. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; **104**: 2746-53.
- [3] M. Naghavi, M. Madjid, M. R. Khan, R. M. Mohammadi, J. T.
 Willerson,S. W. Casscells. New developments in the detection of vulnerable plaque. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 125-35.
- [4] E. Braunwald, D. Zipes, P. Libby. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: H.I.E Saunders. 2001;
- [5] R. J. Lederman, R. R. Raylman, S. J. Fisher, P. V. Kison, H. San, E. G. Nabel, et al. Detection of atherosclerosis using a novel positronsensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG). Nucl Med Commun 2001; 22: 747-53.
- [6] A. Nair, B. D. Kuban, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen, S. E. Nissen, D. G. Vince. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; **106**: 2200-6.
- [7] M. Kashiwagi, A. Tanaka, H. Kitabata, H. Tsujioka, H. Matsumoto, Y. Arita, et al. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. Circ J 2009; 73: 1291-5.
- [8] K. Fujii, Y. Kobayashi, G. S. Mintz, H. Takebayashi, G. Dangas, I. Moussa, et al. Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. Circulation 2003; 108: 2473-8.

- [9] G. Rioufol, G. Finet, I. Ginon, X. Andre-Fouet, R. Rossi, E. Vialle, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-8.
- [10] M. K. Hong, G. S. Mintz, C. W. Lee, Y. H. Kim, S. W. Lee, J. M. Song, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 2004; **110**: 928-33.
- [11] A. Maehara, G. S. Mintz, A. B. Bui, O. R. Walter, M. T. Castagna, D. Canos, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 904-10.
- [12] A. Ahmadi, J. Leipsic, R. Blankstein, C. Taylor, H. Hecht, G. W. Stone, et al. Do Plaques Rapidly Progress Prior to Myocardial Infarction? The Interplay Between Plaque Vulnerability and Progression. *Circ Res* 2015; **117**: 99-104.
- [13] A. Sato, T. Hoshi, Y. Kakefuda, D. Hiraya, H. Watabe, M. Kawabe, et al. In vivo evaluation of fibrous cap thickness by optical coherence tomography for positive remodeling and low-attenuation plaques assessed by computed tomography angiography. Int J Cardiol 2015; 182: 419-25.
- [14] Y. J. Hong, M. H. Jeong, Y. H. Choi, J. S. Ko, M. G. Lee, W. Y. Kang, et al. Positive remodeling is associated with more plaque vulnerability and higher frequency of plaque prolapse accompanied with postprocedural cardiac enzyme elevation compared with intermediate/negative remodeling in patients with acute myocardial infarction. J Cardiol 2009; 53: 278-87.
- [15] R. T. Schoephoerster, F. Oynes, G. Nunez, M. Kapadvanjwala, M. K. Dewanjee. Effects of local geometry and fluid dynamics on regional platelet deposition on artificial surfaces. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1806-13.

- [16] D. Bluestein, L. Niu, R. T. Schoephoerster, M. K. Dewanjee. Fluid mechanics of arterial stenosis: relationship to the development of mural thrombus. Ann Biomed Eng 1997; 25: 344-56.
- [17] S. Raz, S. Einav, Y. Alemu, D. Bluestein. DPIV prediction of flow induced platelet activation-comparison to numerical predictions. Ann Biomed Eng 2007; 35: 493-504.
- [18] J. C. Wang, S. L. Normand, L. Mauri, R. E. Kuntz. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2004; **110**: 278-84.
- [19] M. K. Hong, G. S. Mintz, C. W. Lee, B. K. Lee, T. H. Yang, Y. H. Kim, et al. The site of plaque rupture in native coronary arteries: a threevessel intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 261-5.
- [20] U. Hoffmann, F. Moselewski, K. Nieman, I. K. Jang, M. Ferencik, A. M. Rahman, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1655-62.
- [21] P. K. Cheruvu, A. V. Finn, C. Gardner, J. Caplan, J. Goldstein, G. W. Stone, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 940-9.
- [22] M. E. DeBakey, G. M. Lawrie, D. H. Glaeser. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. Ann Surg 1985; 201: 115-31.
- [23] C. J. Slager, J. J. Wentzel, F. J. Gijsen, J. C. Schuurbiers, A. C. van der Wal, A. F. van der Steen, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 2: 401-7.
- [24] C. J. Slager, J. J. Wentzel, F. J. Gijsen, A. Thury, A. C. van der Wal, J.
 A. Schaar, et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 2: 456-64.

- [25] A. I. MacIsaac, J. D. Thomas, E. J. Topol. Toward the quiescent coronary plaque. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1228-41.
- [26] K. Imoto, T. Hiro, T. Fujii, A. Murashige, Y. Fukumoto, G. Hashimoto, et al. Longitudinal structural determinants of atherosclerotic plaque vulnerability: a computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1507-15.
- [27] D. G. Katritsis, J. Pantos, E. Efstathopoulos. Hemodynamic factors and atheromatic plaque rupture in the coronary arteries: from vulnerable plaque to vulnerable coronary segment. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 229-37.
- [28] W. Milnor, Hemodynamics. Baltimore/London: Williams & Wilkins, 1982.
- [29] G. C. Cheng, H. M. Loree, R. D. Kamm, M. C. Fishbein, R. T. Lee. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; 87: 1179-87.
- [30] P. D. Richardson. Biomechanics of plaque rupture: progress, problems, and new frontiers. *Ann Biomed Eng* 2002; **30**: 524-36.
- [31] H. Huang, R. Virmani, H. Younis, A. P. Burke, R. D. Kamm, R. T. Lee. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001; **103**: 1051-6.
- [32] J. Ando,K. Yamamoto. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. Circ J 2009; 73: 1983-92.
- [33] S. Chien, S. Li,Y. J. Shyy. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells. *Hypertension* 1998; **31**: 162-9.
- [34] K. Kozuma, M. A. Costa, M. Sabate, C. J. Slager, E. Boersma, I. P. Kay, et al. Relationship between tensile stress and plaque growth after balloon angioplasty treated with and without intracoronary betabrachytherapy. Eur Heart J 2000; 21: 2063-70.

- [35] Y. S. Chatzizisis, G. D. Giannoglou, G. E. Parcharidis, G. E. Louridas. Is left coronary system more susceptible to atherosclerosis than right? A pathophysiological insight. *Int J Cardiol* 2007; **116**: 7-13.
- [36] G. D. Giannoglou, Y. S. Chatzizisis, C. Zamboulis, G. E. Parcharidis, D.
 P. Mikhailidis, G. E. Louridas. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol* 2008; **126**: 302-12.
- [37] S. Lehoux, A. Tedgui. Signal transduction of mechanical stresses in the vascular wall. *Hypertension* 1998; **32**: 338-45.
- [38] J. D. Kakisis, C. D. Liapis, B. E. Sumpio. Effects of cyclic strain on vascular cells. *Endothelium* 2004; **11**: 17-28.
- [39] R. T. Lee, F. J. Schoen, H. M. Loree, M. W. Lark, P. Libby. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 1070-3.
- [40] P. Constantinides, *Experimental Atherosclerosis*. New York: Elsevier Publishing, 1965.
- [41] P. Constantinides, L. J. Experimental thrombosis and hemorrhage in atherosclerotic arteries. *Fed Proc* 1963; 22: 251-259.
- [42] P. Constantinides. Plaque fissures in human coronary thrombosis. J Atheroscler Red 1966; 1-17.
- [43] P. A. Doriot. Estimation of the supplementary axial wall stress generated at peak flow by an arterial stenosis. *Phys Med Biol* 2003; 48: 127-38.
- [44] R. T. Lee, R. D. Kamm. Vascular mechanics for the cardiologist. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1289-95.
- [45] E. Falk, P. K. Shah, V. Fuster. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
- [46] J. A. Berliner, M. Navab, A. M. Fogelman, J. S. Frank, L. L. Demer, P.
 A. Edwards, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
- [47] F. Alfonso, C. Macaya, J. Goicolea, R. Hernandez, J. Segovia, J. Zamorano, et al. Determinants of coronary compliance in patients

with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 879-84.

- [48] P. D. Stein, M. S. Hamid, K. Shivkumar, T. P. Davis, F. Khaja, J. W. Henry. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. Am J Cardiol 1994; 73: 431-7.
- [49] R. S. Salzar, M. J. Thubrikar, R. T. Eppink. Pressure-induced mechanical stress in the carotid artery bifurcation: a possible correlation to atherosclerosis. J Biomech 1995; 28: 1333-40.
- [50] H. C. Wu, S. Y. Chen, J. D. Carroll, "Stress analysis on 3D coronary arterial tree and plaque subject to cyclic flexion," presented at the 2003 Summer Bioenineering Conference, Florida, 2003.
- [51] H. C. Wu, S. Y. Chen, S. G. Shroff, J. D. Carroll. Stress analysis using anatomically realistic coronary tree. *Med Phys* 2003; **30**: 2927-36.
- [52] W. Nichols, M. O'Rourke, McDonald's Blood Flow in Arteries : Theoretical, Experimental and Clinical Principles: Hodder Arnold, 2005.
- [53] D. Katritsis, L. Kaiktsis, A. Chaniotis, J. Pantos, E. P. Efstathopoulos, V. Marmarelis. Wall shear stress: theoretical considerations and methods of measurement. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 307-29.
- [54] C. G. Caro, J. M. Fitz-Gerald, R. C. Schroter. Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1971; **177**: 109-59.
- [55] C. G. Caro, J. M. Fitz-Gerald, R. C. Schroter. Proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Clin Sci* 1971;
 40: 5P.
- [56] T. Asakura, T. Karino. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; 66: 1045-66.
- [57] B. K. Bharadvaj, R. F. Mabon, D. P. Giddens. Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part I--flow visualization. J Biomech 1982; 15: 349-62.

- [58] M. Motomiya, T. Karino. Flow patterns in the human carotid artery bifurcation. Stroke 1984; 15: 50-6.
- [59] C. K. Zarins, D. P. Giddens, B. K. Bharadvaj, V. S. Sottiurai, R. F. Mabon,S. Glagov. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983; **53**: 502-14.
- [60] P. F. Davies. Flow-mediated endothelial mechanotransduction.*Physiol Rev* 1995; **75**: 519-60.
- [61] N. Resnick, H. Yahav, A. Shay-Salit, M. Shushy, S. Schubert, L. C. Zilberman, et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. Prog Biophys Mol Biol 2003; 81: 177-99.
- [62] C. L. Feldman, O. J. Ilegbusi, Z. Hu, R. Nesto, S. Waxman, P. H. Stone. Determination of in vivo velocity and endothelial shear stress patterns with phasic flow in human coronary arteries: a methodology to predict progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2002; 143: 931-9.
- [63] C. L. Feldman, P. H. Stone. Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. *Curr Opin Cardiol* 2000; **15**: 430-40.
- [64] M. A. Gimbrone, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. Am J Pathol 1999; 155: 1-5.
- [65] G. D. Giannoglou, J. V. Soulis, T. M. Farmakis, D. M. Farmakis, G. E. Louridas. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening. *Int J Cardiol* 2002; 86: 27-40.
- [66] D. L. Fry. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ Res* 1968; 22: 165-97.
- [67] S. D. Gertz, W. C. Roberts. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. Am J Cardiol 1990; 66: 1368-72.

- [68] E. J. Mattsson, T. R. Kohler, S. M. Vergel, A. W. Clowes. Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2245-9.
- [69] O. Tricot, Z. Mallat, C. Heymes, J. Belmin, G. Leseche, A. Tedgui. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; **101**: 2450-3.
- [70] P. D. Richardson, M. J. Davies, G. V. Born. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
- [71] A. P. Burke, A. Farb, G. T. Malcom, Y. Liang, J. E. Smialek, R. Virmani. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. Jama 1999; 281: 921-6.
- [72] Y. S. Chatzizisis, A. U. Coskun, M. Jonas, E. R. Edelman, C. L. Feldman, P. H. Stone. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2379-93.
- [73] O. Traub, B. C. Berk. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 677-85.
- [74] Y. S. Li, J. H. Haga, S. Chien. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. J Biomech 2005; 38: 1949-71.
- [75] G. Dai, M. R. Kaazempur-Mofrad, S. Natarajan, Y. Zhang, S. Vaughn,
 B. R. Blackman, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 14871-6.
- [76] A. R. Brooks, P. I. Lelkes, G. M. Rubanyi. Gene expression profiling of human aortic endothelial cells exposed to disturbed flow and steady laminar flow. *Physiol Genomics* 2002; **9**: 27-41.
- [77] M. A. Gimbrone, Jr., J. N. Topper, T. Nagel, K. R. Anderson, G. Garcia-Cardena. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 2000; 902: 230-9; discussion 239-40.

- [78] A. C. M. Dumay, J. H. C. Reiber, J. J. Gerbrands. Determination of optimal angiographic viewing angles: basic principles and evaluation study. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1994; 13: 13-24.
- [79] A. C. Thomas, M. J. Davies, S. Dilly, N. Dilly, F. Franc. Potential errors in the estimation of coronary arterial stenosis from clinical arteriography with reference to the shape of the coronary arterial lumen. Br Heart J 1986; 55: 129-39.
- [80] D. Katritsis, M. Webb-Peploe. Limitations of coronary angiography: an underestimated problem? *Clin Cardiol* 1991; 14: 20-4.
- [81] N. E. Green, S. J. Chen, A. R. Hansgen, J. C. Messenger, B. M. Groves, J. D. Carroll. Angiographic views used for percutaneous coronary interventions: a three-dimensional analysis of physiciandetermined vs. computer-generated views. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 451-9.
- [82] R. R. Gollapudi, R. Valencia, S. S. Lee, G. B. Wong, P. S. Teirstein, M.
 J. Price. Utility of three-dimensional reconstruction of coronary angiography to guide percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 479-82.
- [83] C. Schlundt, J. G. Kreft, F. Fuchs, S. Achenbach, W. G. Daniel, J. Ludwig. Three-dimensional on-line reconstruction of coronary bifurcated lesions to optimize side-branch stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 249-53.
- [84] R. Gradaus, K. Mathies, G. Breithardt, D. Bocker. Clinical assessment of a new real time 3D quantitative coronary angiography system: evaluation in stented vessel segments. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 44-9.
- [85] I. Pantos, E. P. Efstathopoulos, D. G. Katritsis. Two and threedimensional quantitative coronary angiography. *Cardiol Clin* 2009; 27: 491-502.
- [86] D. G. Katritsis, I. Pantos, E. P. Efstathopoulos, E. Tzanalaridou, S. Korovesis, G. Kourlaba, et al. Three-dimensional analysis of the left anterior descending coronary artery: comparison with conventional coronary angiograms. Coron Artery Dis 2008; 19: 265-70.

- [87] S. J. Chen, K. R. Hoffmann, J. D. Carroll. Three-dimensional reconstruction of coronary arterial tree based on biplane angiograms. *Proc SPIE Med Imag* 1996; **2710**: 103-114.
- [88] D. Stalling, M. Westerhoff, H. Hege, C. Hansen, C. Johnson. Amira: A Highly Interactive System for Visual Data Analysis. The Visualization Handbook (Elsevier): 749–767. 2005;
- [89] A. Andriotis, A. Zifan, M. Gavaises, P. Liatsis, I. Pantos, A. Theodorakakos, et al. A new method of three-dimensional coronary artery reconstruction from X-ray angiography: validation against a virtual phantom and multislice computed tomography. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71: 28-43.
- [90] G. Ma,W. J. Hall. Confidence bands for receiver operating characteristic curves. *Med Decis Making* 1993; 13: 191-7.
- [91] J. B. Thomas, L. Antiga, S. L. Che, J. S. Milner, D. A. Steinman, J. D. Spence, et al. Variation in the carotid bifurcation geometry of young versus older adults: implications for geometric risk of atherosclerosis. Stroke 2005; 36: 2450-6.
- [92] P. A. VanderLaan, C. A. Reardon,G. S. Getz. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 12-22.
- [93] P. H. Stone, A. U. Coskun, S. Kinlay, M. E. Clark, M. Sonka, A. Wahle, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. *Circulation* 2003; 108: 438-44.
- [94] Y. S. Chatzizisis, M. Jonas, A. U. Coskun, R. Beigel, B. V. Stone, C. Maynard, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. Circulation 2008; 117: 993-1002.
- [95] C. Cheng, D. Tempel, R. van Haperen, A. van der Baan, F. Grosveld,M. J. Daemen, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are

determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006; **113**: 2744-53.

- [96] S. Chakravarty, S. Sen. Analysis of pulsatile blood flow in constricted bifurcated arteries with vorticity-stream function approach. J Med Eng Technol 2008; 32: 10-22.
- [97] D. G. Katritsis, A. Theodorakakos, I. Pantos, A. Andriotis, E. P. Efstathopoulos, G. Siontis, et al. Vortex formation and recirculation zones in left anterior descending artery stenoses: computational fluid dynamics analysis. *Phys Med Biol* 2010; 55: 1395-411.
- [98] T. Iwami, T. Fujii, T. Miura, N. Otani, H. Iida, A. Kawamura, et al. Importance of left anterior descending coronary artery curvature in determining cross-sectional plaque distribution assessed by intravascular ultrasound. Am J Cardiol 1998; 82: 381-4.
- [99] S. S. A. BETA-CAE. ANSA version 12.1.5 User's Guide. 2008. 2008;
- [100] X. He,D. N. Ku. Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions. J Biomech Eng 1996; 118: 74-82.
- [101] H. A. Himburg, D. M. Grzybowski, A. L. Hazel, J. A. LaMack, X. M. Li,M. H. Friedman. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H1916-22.
- [102] J. J. Wentzel, F. J. Gijsen, J. C. Schuurbiers, A. F. van der Steen, P. W. Serruys. The influence of shear stress on in-stent restenosis and thrombosis. *EuroIntervention* 2008; **4 Suppl C**: C27-32.
- [103] J. E. Moore, Jr., D. N. Ku, C. K. Zarins, S. Glagov. Pulsatile flow visualization in the abdominal aorta under differing physiologic conditions: implications for increased susceptibility to atherosclerosis. J Biomech Eng 1992; 114: 391-7.
- [104] W. S. Nesbitt, P. Mangin, H. H. Salem, S. P. Jackson. The impact of blood rheology on the molecular and cellular events underlying arterial thrombosis. J Mol Med (Berl) 2006; 84: 989-95.
- [105] D. Bluestein, C. Gutierrez, M. Londono, R. T. Schoephoerster. Vortex shedding in steady flow through a model of an arterial stenosis and

its relevance to mural platelet deposition. Ann Biomed Eng 1999; 27: 763-73.

- [106] S. P. Jackson, W. S. Nesbitt, E. Westein. Dynamics of platelet thrombus formation. J Thromb Haemost 2009; 7 Suppl 1: 17-20.
- [107] C. M. Gibson, L. Diaz, K. Kandarpa, F. M. Sacks, R. C. Pasternak, T. Sandor, et al. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. Arterioscler Thromb 1993; 13: 310-5.
- [108] J. A. Ambrose, M. A. Tannenbaum, D. Alexopoulos, C. E. Hjemdahl-Monsen, J. Leavy, M. Weiss, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 56-62.
- [109] W. C. Little, M. Constantinescu, R. J. Applegate, M. A. Kutcher, M. T. Burrows, F. R. Kahl, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-tomoderate coronary artery disease? Circulation 1988; 78: 1157-66.
- [110] J. C. Kaski, M. R. Chester, L. Chen, D. Katritsis. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058-65.
- [111] J. H. Qiao, M. C. Fishbein. The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1138-42.
- [112] A. Theodorakakos, M. Gavaises, A. Andriotis, A. Zifan, P. Liatsis, I. Pantos, et al. Simulation of cardiac motion on non-Newtonian, pulsating flow development in the human left anterior descending coronary artery. *Phys Med Biol* 2008; **53**: 4875-92.
- [113] M. I. Papafaklis, C. V. Bourantas, P. E. Theodorakis, C. S. Katsouras,
 D. I. Fotiadis, L. K. Michalis. Association of endothelial shear stress with plaque thickness in a real three-dimensional left main coronary artery bifurcation model. *Int J Cardiol* 2007; 115: 276-8.
- [114] J. V. Soulis, G. D. Giannoglou, Y. S. Chatzizisis, T. M. Farmakis, G. A. Giannakoulas, G. E. Parcharidis, et al. Spatial and phasic oscillation

of non-Newtonian wall shear stress in human left coronary artery bifurcation: an insight to atherogenesis. *Coron Artery Dis* 2006; **17**: 351-8.

- [115] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vinchen, M. A. Viergever. Multiscale vessel enhancement filtering. *Lecture Notes in Computer Science* 1998; **1496**: 130-137.
- [116] E. Giannadakis, M. Gavaises, C. Arcoumanis. Modelling Cavitation in Diesel Injector Nozzle Holes. J. Fluid Mechanics 2008; 616: 153-193.
- [117] G. Strotos, M. Gavaises, A. Theodorakakos, G. Bergeles. Parametric Investigation on the Evaporation of Droplets Depositing on Heated Surfaces at Low Weber Numbers. Int. J. Heat and Mass Transfer 2008; 51: 1516-1529.
- [118] S. Tonini, M. Gavaises, A. Theodorakakos. Modelling of High Pressure Dense Diesel Sprays with Adaptive Local Grid Refinement, Part I: Numerical Implementation. Int. J. Heat and Fluid Flow 2008; 29: 427-448.
- [119] N. W. Bressloff. A parallel pressure implicit splitting of operators algorithm applied to flows at all speeds. International Journal for Numerical Methods in Fluids 2001; 36: 497-518.
- [120] R. I. Issa. Solution of implicitly discretised fluid flow equations by operator-splitting. Journal of Computational Physics 1986; 62: 40-65.
- [121] S. Shibeshi, W. Collins. The Rheology of Blood Flow in a Branched Arterial System. Appl Rheol 2005; 15: 398-405.
- [122] B. M. Johnston, P. R. Johnston, S. Corney, D. Kilpatrick. Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: steady state simulations. J Biomech 2004; 37: 709-20.
- [123] R. M. Berne, M. N. Levy, Cardiovasular Physiology. St. Louis, USA: Mosby Inc, 2001.
- [124] Glagov S, Zarins C, Giddens DP,K. DN. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. ArchPatholLabMed 1998; 112: 1018-1031.
- [125] M. C. Chen, P. C. Lu, J. S. Chen, N. H. Hwang. Computational hemodynamics of an implanted coronary stent based on three-

dimensional cine angiography reconstruction. *Asaio J* 2005; **51**: 313-20.