

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

**«Η ΟΠΤΙΚΗ ΣΥΝΕΚΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ
ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ : ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΑΠΟ ΔΥΟ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΑΠΟΣΥΡΣΕΙΣ,
ΑΠΟ ΤΑ ΔΥΟ ΘΥΓΑΤΡΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑ»**

ΣΤΕΡΓΙΟΥΛΗ ΙΦΙΓΕΝΕΙΑ

ΑΘΗΝΑ

ΜΑΡΤΙΟΣ 2018

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Στεργιούλη Ιφιγένειας

Εξεταστική Επιτροπή

- Τσεκούρα Δωροθέα, Επιβλέπων
- Ξάνθος Θεόδωρος
- Κουσκούνη Ευαγγελία

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της .../.../..... για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ..., συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κ. Ιφιγένειας Στεργιούλη με τίτλο «*Η Οπτική Συνεκτική Τομογραφία στην αξιολόγηση της νόσου του στελέχους: Σύγκριση των μετρήσεων από δύο διαφορετικές αποσύρσεις από τα δύο θυγατρικά αγγεία.* », είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής

- | | |
|--------------------------------|------------|
| • Τσεκούρα Δωροθέα, Επιβλέπων, | (Υπογραφή) |
| • Ξάνθος Θεόδωρος, | (Υπογραφή) |
| • Κουσκούνη Ευαγγελία, | (Υπογραφή) |

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1. Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας**
 - 1.1. Νόσος του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας**
 - 1.2. Ανατομικά χαρακτηριστικά του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας**
 - 1.3. Παθοφυσιολογία της νόσου του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας**
- 2. Εκτίμηση της νόσου του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας**
 - 2.1. Στεφανιογραφία**
 - 2.2. Κλασματική εφεδρεία ροής**
 - 2.3. Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα**
 - 2.4. Οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT)**
 - 2.4.1. Γενικά χαρακτηριστικά της μεθόδου**
 - 2.4.2. Τεχνολογία της μεθόδου**
 - 2.4.3. Ασφάλεια της μεθόδου**
 - 2.4.4. Περιορισμοί της μεθόδου**
 - 2.4.5. Χρήσεις της μεθόδου**
 - 2.4.6. Ποσοτικές ενδοαγγειακές μετρήσεις**
 - 2.4.7. Η Οπτική συνεκτική τομογραφία στην εκτίμηση του στελέχους**

Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- 1. Σκοπός**
- 2. Υλικό και μέθοδος**
- 3. Περιγραφικά και στατιστικά αποτελέσματα**
- 4. Συζήτηση αποτελεσμάτων**
- 5. Συμπεράσματα**
- 6. Περιορισμοί της μελέτης**
- 7. Περίληψη**
- 8. Abstract**
- 9. Βιβλιογραφία**

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΤΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

1.1 Νόσος του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας

Είναι γνωστό ότι η νόσος του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (LMCA) είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς το στέλεχος (LM) είναι υπεύθυνο για την αιμάτωση του 87% της αριστερής κοιλίας.¹ Οι ασθενείς με σοβαρή στένωση του LM διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω της μεγάλης έκτασης ισχαιμικού μυοκαρδίου. Το αναφερόμενο ποσοστό θνητότητας στην τριετία σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά είναι 50%.² Γι αυτό μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η νόσος του LM είναι η σημαντικότερη στεφανιαία βλάβη όσον αφορά στην πρόγνωση. Σοβαρή νόσο LM παρουσιάζει το 5-7% των ασθενών που υποβάλλονται σε στεφανιογραφικό έλεγχο και στο 13%, 17%, 27% των περιπτώσεων συνυπάρχει νόσος ενός, δύο, τριών αγγείων αντίστοιχα.³

Η νόσος του LM είναι η υψηλότερου κινδύνου στεφανιαία βλάβη. Η βέλτιστη αντιμετώπιση της, απαιτεί μια συνδυασμένη προσέγγιση που λαμβάνει υπόψιν τις συννοσηρότητες του ασθενούς, την κλινική παρουσίαση, την έκταση της ισχαιμίας, τα χαρακτηριστικά της βλάβης και την εμπειρία του γιατρού. Η αορτοστεφανιαία παρακαμψη (CABG) παραδοσιακά θεωρείται η πρώτης γραμμής θεραπεία. Ωστόσο νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν συγκρίσιμα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ της CABG και της διαδερμικής επαναιμάτωσης (PCI), σε επιλεγμένους ασθενείς, με παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας και παρόμοια καταληκτικά σημεία, ωστόσο με υψηλότερη συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων με την CABG και υψηλότερη συχνότητα ανάγκης εκ νέου επαναιμάτωσης με την PCI.^{4,5} Επομένως η PCI μπορεί να θεωρηθεί μια εναλλακτική λύση σε επιλεγμένους ασθενείς.

1.2.Ανατομικά χαρακτηριστικά του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας

Η LMCA εκφύεται από τον αριστερό κόλπο του Valsalva και στην συνέχεια στο 67% των ασθενών διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα (LAD) και στην περισπωμένη αρτηρία (LCX) ενώ στο 33% των ασθενών τριχάζεται σε LAD, LCX και σε έναν διάμεσο κλάδο (Ramus intermedius, RI). Σε ένα ποσοστό 2,4% έχουν αναφερθεί περισσότεροι από 3 κλάδοι.⁴

Ένα πλήθος ανατομικών παραλλαγών έχουν αναφερθεί. Μια εξ αυτών είναι η απουσία LM που παρατηρείται σε λιγότερο από 1% του πληθυσμού και έχει σαν αποτέλεσμα την έκφυση του LAD και της LCX από ένα κοινό ή και διαφορετικό στόμιο. Η δεύτερη σε συχνότητα ανωμαλία του LM είναι η έκφυση του LAD ή της LCX, από τον δεξιό, από τον μη στεφανιαίο κόλπο του Valsalva ή από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία.⁶ Η έκφυση από τον δεξιό κόλπο του Valsalva συνδέεται με αιφνίδιο θάνατο κυρίως όταν το LM πορεύεται μεταξύ της πνευμονικής αρτηρίας και της αορτής. Η έκφυση από τον μη στεφανιαίο κόλπο είναι συνήθως καλοήθης. “Υψηλή” έκφυση παρατηρείται στο 0.013% των ασθενών.⁷ Σε αυτές τις περιπτώσεις το στόμιο του στελέχους βρίσκεται ψηλά εντός της αορτής.

Το LM χωρίζεται ανατομικά σε τρία τμήματα, στο στόμιο (το τμήμα ακριβώς μετά την έκφυση από τον αριστερό κόλπο του Valsalva), στο μέσο τμήμα (το σώμα) και στο άπω τμήμα . Το στόμιο του στελέχους έχει μεγαλύτερο αριθμό λείων μυικών ινών και ελαστικού ιστού από τις υπόλοιπες στεφανιαίες αρτηρίες κάτι που εξηγεί τα υψηλότερα ποσοστά επαναστένωσης που παρατηρούνται μετά από την αγγειοπλαστική με μπαλόνι , λόγω της ελαστικής επαναφοράς, (elastic recoil).⁸ Επιπλέον οι αθηρωματικές πλάκες στο στέλεχος διαφέρουν ποιοτικά από τις αθηρωματικές πλάκες στο υπόλοιπο στεφανιαίο δίκτυο. Έχουν μικρότερο νεκρωτικό πυρήνα⁹ και λιγότερο ινοαθήρωμα με λεπτή καψα (TCFA).^{9,10}

Το LM μετά την εκφυσή του πορεύεται αριστερά, οπίσθια και άνω. Αναδύεται όπισθεν της πνευμονικής αρτηρίας και πορεύεται προς την κολποκοιλιακή αύλακα, όπου διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και στην περισπωμένη αρτηρία.

Εκτιμώμενη αγγειογραφικά, η μέση διάμετρός του είναι $4,5\pm 0,5\text{mm}$ στους άντρες και $3,9\pm 0,4\text{mm}$ στις γυναίκες.¹¹ Ωστόσο σε μεταθανάτιες μελέτες μη νοσοούντων καρδιών έχουν καταγραφεί διαμέτροι έως και 10mm.¹²

Το μέσο μήκος του είναι $10,8 \pm 5,2 \text{ mm}$.¹³ Έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του μήκους του LM και της γωνίας έκφυσης των κλάδων του. LM με μεγαλύτερο μήκος εμφανίζουν μεγαλύτερη γωνία έκφυσης.¹³

Παρόμοια συσχέτιση υπάρχει και μεταξύ του ολικού μήκους του και του μήκους του νοσούντος τμήματος. Σε μεγάλο μήκος LM, στένωση αναπτύσσεται συχνότερα κοντά στον διχασμό σε σχέση με τα εγγύτερα τμήματα του αγγείου (77% και 18% αντίστοιχα)¹⁴ σε αντίθεση με τα μικρού μήκους LM (<10mm) όπου οι στενώσεις είναι συχνότερα στομιακές και όχι διχασμικές (55% και 38% αντίστοιχα). Το σώμα του LM νοσεί σπάνια (5-7% των ασθενών).¹⁴ Οι στομιακές στενώσεις είναι συχνότερες σε γυναίκες (44% έναντι 20%) και σχετίζονται με μεγαλύτερη επιφάνεια αγγείου, λιγότερη ασβέστωση και μεγαλύτερου βαθμού αρνητική αναδιαμόρφωση από ότι οι στενώσεις στα υπόλοιπα τμήματα του LM.^{14,15} Είναι γνωστό ότι σε περιοχές με χαμηλό τοιχωματικό stress υπάρχει μεγαλύτερη προδιάθεση να αναπτύχθούν αθηρωματικές πλάκες.¹⁶ Τα πλάγια τοιχώματα του διχασμού του LM, απέναντι από την carina, έχουν το χαμηλότερο τοιχωματικό stress ενώ η carina λόγω του ότι αποτελεί περιοχή με υψηλό τοιχωματικό stress είναι συχνά ελεύθερη νόσου.^{17,18} Προσβολή της μπορεί να συμβεί αργότερα στα πλαίσια συγκεντρικής επέκταση του αθηρώματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αθηρωματικές πλάκες στο άπω τμήμα του LM στο 90% των περιπτώσεων εκτείνονται και στο πρώτο τριτημόριο του LAD.¹⁹

1.3 Παθοφυσιολογία της νόσου του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας

Όπως και στα υπόλοιπα στεφανιαία αγγεία έτσι και στο LM η αθηρωμάτωση είναι η συχνότερη αιτία νόσησης.²⁰ Η ακτινοβολία, διάφορες μορφές αρτηρίτιδων όπως η Takayasu και η Kawasaki, η συφιλιδική αορτίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, παθήσεις της αορτικής βαλβίδας, ο διαχωρισμός της αορτής καθώς και ιατρογενείς καταστάσεις όπως ο τραυματισμός κατά την διάρκεια CABG ή PCI μπορούν, λιγότερο συχνά, να προσβάλουν το LM της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.²⁰

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια συστηματική φλεγμονώδης αγγειακή διαταραχή που προσβάλλει όλα τα αγγειακά τοιχώματα. Αποτελεί την συχνότερη αιτία νόσησης του LM. Σε μια μελέτη η συχνότητα αγγειογραφικά εκτιμώμενης σημαντικής στένωσης του LM, λόγω

αθηρωμάτωσης ήταν : 11% σε άντρες πάνω απο 65 χρονών με NYHA II στηθαγχη, 13% με NYHA III στηθαγχη και 9% με NYHA IV στηθαγχη. Τα αντίστοιχα ποσοστά στις γυναίκες ήταν 0%, 7% και 12%.²¹ Οπως και στα υπόλοιπα στεφανιαία αγγεία, παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου του LM, είναι η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία.

Η αθηρωματική πλάκα στα αρχικά στάδια της εξέλιξής της προβάλλει προς τα έξω, διατηρώντας σταθερό τον αυλό του αγγείου, ένα φαινόμενο που ονομάζεται θετική αναδιαμόρφωση (positive remodeling). Όταν το εμβαδόν της πλάκας υπερβεί το 40% του εμβαδού του αγγείου, τότε αυτός ο αντιρροπιστικός μηχανισμός χάνεται προοδευτικά και η πλάκα αρχίζει να περιορίζει τον αυλό και να εμποδίζει την ροή του αίματος.²² Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η προσβολή του σώματος του LM είναι σπάνια ενώ συχνότερα προσβάλλεται το στόμιο και το άπω τμήμα στον διχασμό . Σε μια αναδρομική μελέτη 384 ασθενών με σημαντική νόσο LM οι διχασμικές βλάβες ήταν οι συχνότερες και ήταν παρούσες στο 40%.²³ Στο 80% των ασθενών συνυπήρχε αθηρωμάτωση και σε άλλα στεφανιαία αγγεία ενώ μεμονωμένες στομιακές στενώσεις παρατηρήθηκαν σε λιγότερο απο 1% των ασθενών οι οποίοι ήταν κυρίως νεαρές γυναίκες χωρίς παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση.²⁴

Η αναγνώριση ύπαρξης νόσου του LM μέσω διαφόρων κλινικών μεταβλητών έχει προταθεί απο διάφορες μελέτες. Σε μια ανάλυση 6435 ασθενών, αναγνωρίστηκαν 11 κλινικά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να προβλέψουν νόσο τριών αγγείων ή νόσο LM. Η τυπική στηθαγχη, το ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου, η ηλικία και το φύλο, η διάρκεια των συμπτωμάτων , η παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία και η παρουσία καρωτιδικού φυσήματος είναι μερικά απο αυτά. ²⁵ Έχει βρεθεί ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ νόσου του LM και αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων. Η νόσος των καρωτίδων διαπιστώνεται σχεδόν στο 40% των ασθενών με νόσο του LM ενώ παρατηρείται μόνο στο 5% των ασθενών με στεφανιαία νόσο ενός αγγείου.²⁶

Η επαναιμάτωση στενώσεων του LM είναι μία απο τις ελάχιστες περιπτώσεις στεφανιαίων στενώσεων όπου η επεμβατική αντιμετώπιση (με CABG ή με PCI) αλλάζει την πρόγνωση του ασθενούς σε σχέση με την φαρμακευτική θεραπεία. Σύμφωνα με τις

Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες στενώσεις >90% ή στενώσεις 50%-90%, αγγειογραφικά εκτιμώμενες, με αποδεδειγμένη ισχαιμία ή κλασματική εφεδρεία ροής (FFR) $\leq 0,8$ χρήζουν επανααιμάτωσης για βελτίωση της πρόγνωσης.

2.ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Η αναγνώριση της νόσου του LM δεν είναι πάντα εύκολη ωστόσο είναι εξαιρετικής σημασίας στην διαστρωμάτωση κινδύνου του ασθενούς και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Συμβατικά, η αγγειογραφικά εκτιμώμενη στένωση της διαμέτρου του αγγείου με κατώτερο όριο το 50% (a cut off value) (αντιστοιχεί σε 75% περιοχή στένωσης) έχει χρησιμοποιηθεί για να υποδείξει τις αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις. Η προαναφερθείσα θεώρηση βασίζεται σε ένα ζωικό μοντέλο απο τον Gould που κατέδειξε μείωση της ροής του αίματος σε στενώσεις αγγείων πάνω απο αυτό το όριο.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της νόσου του LM έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ενδοαγγειακές απεικονιστικές τεχνικές όπως η στεφανιογραφία, η κλασματική εφεδρεία ροής (FFR), το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS), η οπτική συνεκτική τομογραφία(OCT) κ.α . Η στεφανιογραφία είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρύτερα στην καθημέρα κλινική πράξη όμως συχνά υποεκτιμά ή υπερεκτιμά της σοβαρότητα της στένωσης. Τιμές FFR $>0,8$ προβλέπουν θετική έκβαση των ασθενών με νόσο του LM και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ασφαλές κριτήριο για την αναβολή της επαναγγείωσης. Σε αρκετές μελέτες έχει δειχθεί η προγνωστική αξία του IVUS για να προβλέψει FFR $\leq 0,8$. Ωστόσο η χρήση της OCT στην εκτίμηση των βλαβών του LM είναι ακόμα υπο διερεύνηση.

2.1. Στεφανιογραφία

Η πιο διαδεδομένη επεμβατική τεχνική για την διάγνωση της ευάλωτης πλάκας είναι η αγγειογραφία που αποτελεί το χρυσό κανόνα για την απεικόνιση της ανατομίας των

στεφανιαίων αγγείων τις τελευταίες δεκαετίες. Η στεφανιογραφία μπορεί να δώσει ποσοτικές πληροφορίες για το βαθμό της στένωσης μέσω μιας τεχνικής που ονομάζεται «ποσοτική στεφανιογραφία» (QCA). Ωστόσο ενέχει σημαντικούς περιορισμούς που οδηγούν σε ένα μικρό αλλά σημαντικό αριθμό ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων κυρίως σε διάχυτα αθηρωματικά αγγεία ή σε παρουσία έντονης ασβέστωσης ή έκκεντρης νόσου (ανάλογα με τη γωνία με την οποία τέμνει η δέσμη ακτίνων Χ το στενωμένο αυλό του αγγείου).²⁷

Η ανατομία του LM (όπως το μικρό του μήκος), η παρουσία αλληλλοεπικαλυπτόμενων θυγατρικών αγγείων, η απόκρυψη σοβαρής αθηρωμάτωσης λόγω αρτηριακής αναδιαμόρφωσης είναι μερικοί από τους περιορισμούς που καλείται να ξεπεράσει ο επεμβατικός καρδιολόγος. Συχνά οι χειριστές (αιμοδυναμιστές) προκειμένου να αποφύγουν την πρόκληση ισχαιμίας σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση του LM, προσπαθούν να περιορίσουν τον αριθμό των αγγειογραφικών λήψεων και την ποσότητα του σκιαγραφικού κάτι το οποίο μπορεί να επηρεάσει την διαγνωστική ακρίβεια κυρίως λιγότερο έμπειρων χειριστών. Στα παραπάνω έρχονται να προστεθούν και οι αγγειογραφικές προβολές που χρησιμοποιούνται καθώς η χρήση της δεξιάς πρόσθιας λοξής προβολής (RAO) στις 30° και της αριστερής πρόσθιας λοξής προβολής στις 60° μπορεί να απεικονίσουν το LM πιο βραχύ. Ιδιαίτερη δυσκολία εμφανίζει η αξιολόγηση στοματικών βλαβών του LM, λόγω της τοποθέτησης του άκρου του καθετήρα στο στόμιο του LM και της προς τα πίσω ροής σκιαγραφικού. Επιπλέον καθώς το σχήμα του LM μπορεί να είναι ανάστροφα κωνικό, ώστε το στόμιο να είναι μικρότερου μεγέθους από το άπω τμήμα στο σημείο του διχασμού, είναι πιθανόν να δημιουργεί την λανθασμένη εντύπωση παρουσίας αθηρωμάτωσης. Η δυσκολία επίτευξης συμφωνίας στην αξιολόγηση της σοβαρότητας των βλαβών του LM μεταξύ αναλυτών υπογραμμίστηκε σε μια υποανάλυση της CASS όπου υπήρχε συμφωνία μόλις στο 41%-59%.^{28,29}

Γιατί όμως είναι τόσο σημαντική η σωστή εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου του LM; Είναι αποδεδειγμένο ότι ασθενείς με μη σημαντικές στενώσεις του LM έχουν καλή πρόγνωση χωρίς επαναιμάτωση.²⁹ Επιπλέον η πραγματοποίηση CABG σε μη σημαντικές στενώσεις μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη αποτυχία των μοσχευμάτων λόγω ανταγωνιστικής ροής.³⁰ Από την άλλη πλευρά η πιθανότητα λανθασμένης αξιολόγησης της στένωσης του LM, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος για τον ασθενή, οδηγεί συχνά

σε υπερεκτίμηση των βλαβών από τους θεράποντες με αποτέλεσμα την επαναιμάτωση αιμοδυναμικά μη σημαντικών βλαβών. Για όλους τους παραπάνω λόγους μια ενδιαμέσου βαρύτητας βλάβη χρήζει ακριβέστερης αξιολόγησης πριν προτάθει ή όχι επαναιμάτωση.

Νέότερες επεμβατικές τεχνικές έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται στη εκτίμηση βλαβών του LM.

2.2. Κλασματική εφεδρεία ροής

Ένας ειδικός οδηγός καθετήρας χρησιμοποιείται για την μέτρηση της πίεσης εντός του αγγείου. Φυσιολογικά σε μια στεφανιαία αρτηρία όταν δεν υπάρχει στένωση, η ροή και η πίεση είναι σταθερές σε όλο το μήκος. Στα φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, κατά την άσκηση ή όποτε αυξάνονται οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου, η πίεση και η ροή αυξάνονται κάτι το οποίο δεν συμβαίνει σε αγγεία με στενώσεις. Η κλασματική εφεδρεία ροής είναι ο λόγος της πίεσης μετά την στένωση προς την πίεση της αορτής, στην μέγιστη υπεραιμία. Η φυσιολογική τιμή FFR για όλα τα στεφανιαία αγγεία σε όλες τις αιμοδυναμικές συνθήκες είναι 1.

Τα τελευταία χρόνια το FFR χρησιμοποιείται ευρέως σαν ένα επεμβατικό μέσο για να εκτιμήσει την λειτουργική βαρύτητα μια στένωσης των στεφανιαίων αγγείων και για να καθορίσει αν ο βαθμός της είναι σημαντικός και ικανός να προκαλέσει αναστρέψιμη ισχαιμία, υποστηρίζοντας έτσι την ανάγκη επαναιμάτωσης. Με τον ίδιο τρόπο χρησιμοποιείται και στην εκτίμηση βλαβών του LM. Οι πρώτες μελέτες όρισαν ως κατώτερο όριο το 0,75 για τον καθορισμό αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων αλλά στην συνέχεια αυτό αντικαταστάθηκε από το όριο του 0,8. Σε μια προοπτική μελέτη από δύο κέντρα φάνηκε ότι σε ασθενείς με αγγειογραφικά ενδιαμέσου βαρύτητας στενώσεις στο LM περίπου οι μισές εξ αυτών ήταν, βάσει FFR, αιμοδυναμικά σημαντικές. Σε αυτούς διενεργήθη CABG ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή. Και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην τριετία.³¹ Παρομοίως, μια άλλη μελέτη με 200 ασθενείς με νόσο του LM έδειξε ότι η μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με CABG για $FFR \leq 0,8$ και των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά για $FFR > 0,8$ ήταν παραπλήσια.³⁰

Συμπερασματικά, η κλασματική εφεδρεία ροής αξιολογεί κατα πόσο μια στένωση είναι λειτουργικά σημαντική χωρίς ωστόσο να παρέχει περαιτέρω πληροφορίες όσον αφορά την απεικόνιση του αγγείου .

Ενώ το FFR αξιολογεί λειτουργικά μια στένωση των στεφανιαίων αγγείων, έχουν αναπτυχθεί νεότερες τεχνικές οι οποίες απεικονίζουν το ίδιο το αγγείο χρησιμοποιώντας είτε υπερήχους (IVUS) είτε οπτικά (OCT) σήματα τα οποία λαμβάνονται από ενδοαγγειακούς καθετήρες.

2.3. Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα

Το ενδοστεφανιαίο υπερηχοκαρδιογράφημα (IVUS) αποτελεί απεικονιστική τεχνική που παρέχει λεπτομερείς, υψηλής ποιότητας εικόνες των στεφανιαίων αγγείων . Αποτελεί μία αποδεκτή μέθοδο για την περαιτέρω αξιολόγηση, εκτιμώμενων αγγειογραφικά, ενδιάμεσων στενώσεων.³² Βασίζεται στη χρήση καθετήρα για την απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος και του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών. Εκτός από τη λήψη εγκάρσιων διατομών του αγγείου σε πραγματικό χρόνο, μέσω επεξεργασίας με ηλεκτρονικό υπολογιστή είναι εφικτή η απεικόνιση της επιμήκους διατομής καθώς και η τρισδιάστατη απεικόνιση της στεφανιαίας αρτηρίας. Η τεχνική του IVUS βασίζεται σε ένα ηλεκτρονικό σύστημα με καθετήρα που φέρει στο άκρο του πολλαπλούς μικρούς κρυστάλλους. Το σύστημα είναι έτσι προγραμματισμένο ώστε ένα τμήμα του να εκπέμπει υπερηχητική δέσμη (10-40MHZ) ενώ συγχρόνως ένα άλλο τμήμα να προσλαμβάνει τους ανακλώμενους υπερήχους. Μέρος της υπερηχητικής ενέργειας, αφού ανακλάται από τον ιστό, επιστρέφει στον ηχομορφοτροπέα μέσω του οποίου μετατρέπεται σε ηλεκτρική ενέργεια και τελικά σε εικόνα. Το ποσοστό των ανακλώμενων υπερήχων εξαρτάται από τη διαφορά στη μηχανική αντίσταση μεταξύ δύο γειτονικών ιστών.

Η διεισδυτική ικανότητα του IVUS φτάνει σήμερα τα 10mm και αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της τεχνικής ενώ η ανάλυση είναι 100-250μm. Σήμερα, οι καθετήρες IVUS έχουν διάμετρο <1mm και είναι συμβατοί με οδηγούς καθετήρες 5 ή 6 French.

Η χρήση του IVUS για την αξιολόγηση ενδιάμεσου βαρύτητας βλαβών του LM έχει ένδειξη IIa στις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.³³ Μια μελέτη που χρησιμοποίησε το MAIN COMPARE registry έδειξε μείωση της μακροπρόθεσμη θνητότητας σε αγγειοπλαστική μη προστατευόμενου LM με την καθοδήγηση του IVUS σε σύγκριση με την αγγειογραφική καθοδήγηση.³⁴ Μια μελέτη με περισσότερους από 200 ασθενείς υποδεικνύει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στο εκτιμώμενο με IVUS αθηρωματικό φορτίο και στα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.³⁵ Το IVUS μπορεί να προβλέψει μειωμένη ροή σε ένα αγγείο μέσω της μέτρησης της ελάχιστης περιοχής (MLA) και της ελάχιστης διαμέτρου (MLD) του αγγείου. Οι αρχικές μελέτες πρότειναν τιμές MLA μικρότερες από 9 mm^2 για να καθοριστεί η αιμοδυναμικά σημαντική στένωση του LM.³⁶ Τα όρια αυτά μειώθηκαν στη συνέχεια από τον Fass και τους συνεργάτες οι οποίοι έδειξαν ότι η αναβολή της επαναιμάτωσης είναι ασφαλής σε ασθενείς με MLA μεγαλύτερη από $7,5 \text{ mm}^2$.³² Στην μελέτη LITRO τιμές MLA πάνω από 6 mm^2 θεωρήθηκαν ασφαλείς.³⁷ Έτσι βασιζόμενες σε αυτές και σε ένα πλήθος άλλων μελετών οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 συστήνουν ότι βλάβες του LM με $\text{MLA} < 6 \text{ mm}^2$ και $\text{MLD} < 2,8 \text{ mm}$ αντικατροπίζουν σημαντικές στενώσεις που χρήζουν επαναιμάτωσης.

2.4. Οπτική συνεκτική τομογραφία

2.4.1. Γενικά χαρακτηριστικά της μεθόδου

Η (OCT) περιγράφηκε αρχικώς από τον Huang και τους συνεργάτες³⁸ το 1991 και η πρώτη εφαρμογή της ήταν στην απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του οφθαλμού. Σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική Οφθαλμολογία, αλλά έχει επεκτείνει τις εφαρμογές της στην απεικόνιση του γαστρεντερικού, του δέρματος και των αγγείων ενώ στην καρδιολογία είναι πλέον μια καθιερωμένη μέθοδος απεικόνισης των αγγείων και του αγγειακού τοιχώματος η οποία χρησιμοποιεί τις οπτικές ιδιότητες των ιστών.

Η OCT είναι μια επεμβατική απεικονιστική τεχνική υψηλής διακριτικής ικανότητας η οποία χρησιμοποιεί υπέρυθρη ακτινοβολία για να παράγει μεγάλης ευκρίνειας εικόνες του

αγγειακού τοιχώματος προσφέροντας έτσι την δυνατότητα χαρακτηρισμού της αθηρωματικής πλάκας (ινώδης, λιπώδης, ινοσβεστωμένη), αξιολόγησης της εναπόθεσης της μεταλλικής ενδοπρόθεσης (stent) στο αγγειακό τοίχωμα, της νεοαθηρωμάτωσης, των επιπλοκών σχετιζόμενων με την PCI και παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο διάλυσης των βιοαπορροφήσιμων stent . Η OCT μπορεί να διακρίνει τις τρεις στιβάδες του αρτηριακού τοιχώματος των στεφανιαίων αγγείων (έσω, μέσο έξω χιτώνα). Λόγω του μικρότερου μήκους κύματος της υπέρυθρης ακτινοβολίας συγκριτικά με τους υπερήχους έχει 10 φορές μεγαλύτερη ανάλυση (10-20μm) απο το IVUS (150-200μm) αλλά υστερεί σε βάθος διείδυσης το οποίο περιορίζεται στα 0,5-2mm.

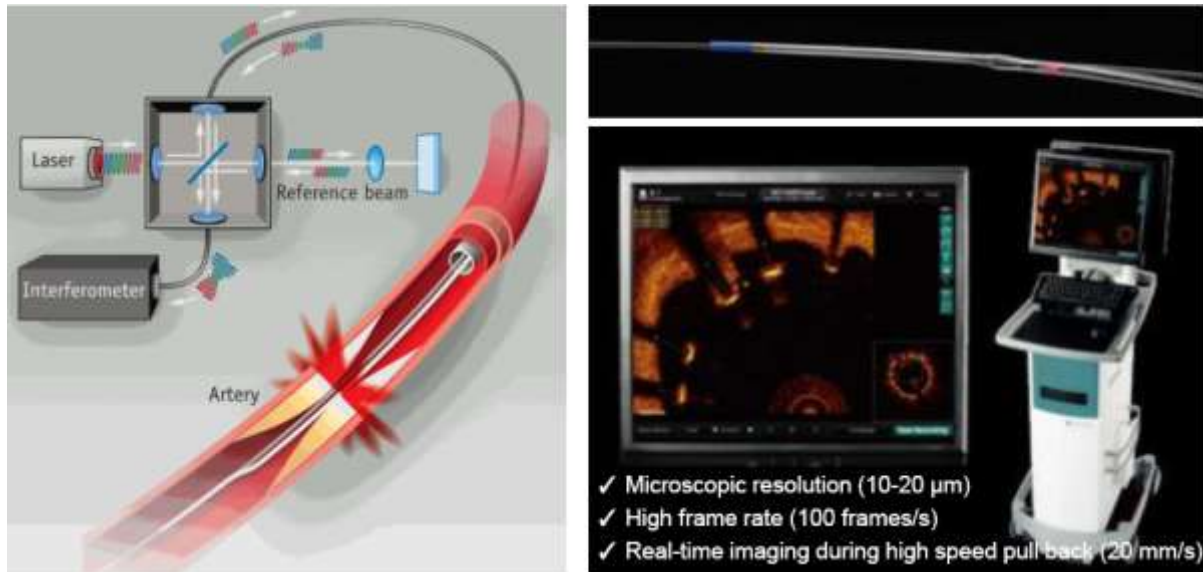
2.4.2. Τεχνολογία της μεθόδου

Η OCT περιλαμβάνει έναν καθετήρα αποτελούμενο από ένα εσωτερικό «πυρήνα» ο οποίος περιβάλλεται από μια εξωτερική θήκη. Στο εσωτερικό τμήμα του καθετήρα υπάρχει η οπτική ίνα. Εικόνες εγκαύσιας διατομής του αγγείου δημιουργούνται με την περιστροφή της οπτικής ίνας και την εκπομπή υπέρυθρης ακτινοβολίας. Η OCT μετράει τον χρόνο καθυστέρησης της αντανάκλασης του ανακλώμενου φωτός που έχει υποστεί οπισθοσκέδαση από τα τοιχώματα της στεφανιαίας αρτηρίας. Για την καταγραφή των εικόνων απαραίτητη είναι η ύπαρξη ενός μορφομετατροπέα ο οποίος διαιρεί την εκπεμπόμενη ακτινοβολία σε ένα σκέλος αναφοράς και ένα σκέλος δείγματος. Το σκέλος δείγματος κατευθύνεται στις υπό μελέτη δομές ενώ το σκέλος αναφοράς σε ένα κάτοπτρο αναφοράς. Στη συνέχεια, το σκέλος δείγματος επιστρέφει πίσω σε έναν ανιχνευτή, όπου συνυπολογίζεται και το σκέλος αναφοράς παράγοντας έτσι ένα άθροισμα που μετατρέπεται σε εικόνα. **(Εικόνα 1)**

Λόγω του ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια σκεδάζουν το φώς για να πραγματοποιηθεί η απεικόνιση με OCT είναι απαραίτητη η δημιουργία ενός περιβάλλοντος που δεν περιέχει αίμα. Προς επίτευξη αυτού, έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές όπως η απόφραξη του υπό εξέταση αγγείου υπό χαμηλή πίεση (0,5 atm) και η έγχυση ορού ή σκιαγραφικού υλικού μέσω του οδηγού καθετήρα.

Υπάρχουν δύο βασικές τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για να πάρουμε εικόνες OCT: η βασιζόμενη στο χρόνο (time domain TD-OCT) και η βασιζόμενη στη συχνότητα (frequency domain FD-OCT). Το σύστημα time domain ήταν το πρώτο σύστημα OCT που κυκλοφόρησε το 2002 και απαιτούσε διακοπή της ροής του αίματος στο υπό μελέτη αγγείο με το φούσκωμα ενός αποφρακτικού μπλονιού σε τμήμα του αγγείου εγγύτερα από την υπό μελέτη βλάβη. Το 2007 κυκλοφόρησε η δεύτερη γενιά συστημάτων FD- OCT που έχουν το πλεονέκτημα της βελτιωμένη σχέσης σήματος/θορύβου επιτρέποντας την αύξηση της ταχύτητας απεικόνισης, ενώ προσφέρουν καλύτερης ποιότητας εικόνες συγκριτικά με το προηγούμενο σύστημα. Η νεότερη αυτή μέθοδος είναι και πιο ασφαλής καθώς δεν προϋποθέτει απόφραξη του αγγείου με μπαλονι. Επιπλέον χρησιμοποιείται καθετήρας τύπου monopail κάνοντας τη νέα μέθοδο απλή και εύχρηστη για την καθημέρα πράξη στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Για τη διενέργεια λοιπόν FD-OCT χρησιμοποιείται ένα συμβατικό οδηγό σύρμα το οποίο διαπερνάει την υπό διερεύνησης βλάβη και επιτρέπει την “over the wire” τοποθέτηση του ενδοστεφανιαίου καθετήρα της OCT. Στην συνέχεια η απόσυρση του καθετήρα με την μέγιστη δυνατή ταχύτητα με ταυτόχρονη έγχυση σκιαγραφικού επαρκεί για την άριστη απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος.



Εικόνα 1. Απεικόνιση ενός συστήματος FD-OCT

2.4.3. Ασφάλεια της μεθόδου

Η TD-OCT με την αποφρακτική τεχνική σχετίζεται με ένα μικρό αριθμό παροδικών επιπλοκών όπως το θωρακικό άλγος και οι ΗΚΓ αλλαγές.³⁹ Η νεότερη τεχνική FD-OCT παρέχει σημαντική βελτίωση στον αριθμό των εικόνων καλής ποιότητας μεώνοντας ταυτόχρονα τόσο τον χρόνο της εξέτασης όσο και το ποσοστό εμφάνισης θωρακικού άλγους και ΗΚΓ αλλοιώσεων δημιουργώντας έτσι ένα ασφαλέστερο προφίλ.⁴⁰ Η σχετικά χαμηλή ενέργεια που χρησιμοποιείται (5-8mW) δεν προκαλεί δομικές ή λειτουργικές βλάβες στους ιστούς. Η κύρια ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια της μεθόδου είναι η χρήση του σκιαγραφικού καθώς υπάρχει ένας σχετικά μικρός κίνδυνος στεφανιαίου σπασμού κατά την διάρκεια της έγχυσης. Κάνοντας ασθενής ωστόσο δεν ανέπτυξε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια από το σκιαγραφικό και παρά τους υπαρκτούς κινδύνους από την εισαγωγή καθετήρων στα στεφανιαία αγγεία (διαχωρισμός, δημιουργία θρόμβου,) αυτά τα

συμβάματα παραμένουν σπάνια και η μέθοδος θεωρείται ασφαλής όταν διενεργείται από έμπειρους χειριστές.⁴¹

2.4.4. Περιορισμοί της μεθόδου

Στους περιορισμούς στην χρήση της OCT περιλαμβάνονται η αδυναμία προώθησης του καθετήρα OCT μέσα από σοβαρά στενωμένες περιοχές, το υψηλό κόστος και η αναγκαιότητα καλά εκπαιδευμένων χειριστών. Επιπλέον η μικρή διεισδυτική ικανότητα δεν επιτρέπει την πλήρη απεικόνιση του αγγειακού τοιχώματος κυρίως σε παρουσία έντονα λιπώδους πλάκας ή ερυθρού θρόμβου όπου το οπτικό σήμα εμφανίζεται έντονα αξασθενημένο. Η OCT δεν είναι κατάλληλη για την ποσοτικοποίηση του λιπώδους πυρήνα ούτε και για την εκτίμηση της αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Περιορισμός θεωρείται επίσης η ανάγκη έκπλυσης του αίματος για την πλήρη απεικόνιση του αγγείου (ατελής έκπλυση μπορεί να δώσει την ψευδή εντύπωση παρουσίας θρόμβου ή διαχωριστικού ιστίου). Προσοχή απαιτείται στην αναγνώριση πιθανών artifacts και στην διαφορική διάγνωση ασβεστωμένων απο λιπωδών αθηρωματικών πλακών.

Τα συχνότερα artifacts που μπορεί να παρατηρηθούν είναι τα εξής:

Η αδυναμία πλήρους απομάκρυνσης του αίματος από την περιοχή του αγγείου που μελετάται έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της φωτεινότητας του αγγειακού τοιχώματος, ενώ το εναπομείνον αίμα μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως θρόμβος ή άλλη ενδαγγειακή δομή. Η υπερβολικά γρήγορη κίνηση της αρτηρίας ή του καθετήρα απεικόνισης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παραπλανητική μετατόπιση των ορίων του αγγειακού αυλού. Παρακείμενες δομές, εκτός της περιοχής ενδιαφέροντος, όπως παράπλευροι κλάδοι και τα μεγάλα αγγεία, μπορεί να αντανακλώνται επηρεάζοντας την ποιότητα των εικόνων. Ένα σοβαρά ελικωμένο αγγείο ή μια προβληματική οπτική ίνα μπορεί να οδηγήσει σε εναλλαγή των ταχυτήτων περιστροφής με αποτέλεσμα την παραμόρφωση του σχήματος του αγγείου και των δομών του αλλά και την απώλεια τμήματος της εικόνας. Τα struts των μεταλικών ενδοπροθέσεων (stent), προκαλούν έντονη ανάκλαση του φωτός και μπορεί να εμποδίσουν την απεικόνιση παρακείμενων δομών. Η

παρουσία μικρών φυσαλίδων αέρα ενδέχεται να προκαλέσει εξασθένηση του σήματος της μελετούμενης περιοχής. Η έκκεντρη τοποθέτηση της οπτικής ίνας σε σχέση με τον αυλό του αγγείου έχει ως αποτέλεσμα σημαντική έκπτωση της πλευρικής διακριτικής ικανότητας της εξέτασης.

2.4.5. Χρήσεις της μεθόδου

Η OCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν κλινικό ή σαν ερευνητικό εργαλείο για την εκτίμηση και την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, αλλά και για την διάγνωση και επομένως και την κατάλληλη αντιμετώπιση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Από τις πιο σημαντικές εφαρμογές της OCT είναι ο γρήγορος και ακριβής προσδιορισμός των επφανειών του αυλού του αγγείου και του ποσοστού της στένωσης του αυλού ιδιαίτερα σε ενδιάμεσες στενώσεις στις οποίες η κλασσική στεφανιογραφία υστερεί. Επίσης μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση του σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και στην καθοδήγηση της διαδερμικής παρέμβασης. Αγγειοπλαστική καθοδηγούμενη με OCT έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών συγκριτικά με την κλασσική αγγειοπλαστική.

- Απεικόνιση της φυσιολογικής μορφολογίας των στεφανιαίων αγγείων.⁴²

Το τοίχωμα της φυσιολογικής στεφανιαίας αρτηρίας απεικονίζεται ως μια δομή τριών στοιβάδων (έσω χιτώνας, μέσος και έξω χιτώνας) και δύο μεμβρανών. Ο μέσος χιτώνας απεικονίζεται ως μια μαύρη λωρίδα. Το πλάτος του είναι μεταξύ 125-350μm. Σε περιπτώσεις αθηροσκλήρωσης, εμφανίζεται πεπαχυσμένος ειδικά στις περιοχές της ανάπτυξης πλάκας. Ο μέσος χιτώνας αφορίζεται από την έσω ελαστική μεμβράνη και από την έξω ελαστική μεμβράνη. Η έσω ελαστική μεμβράνη έχει πλάτος 20μm και αποτελείται από έναν λεπτό χιτώνα ελαστικών ινών. Στην OCT απεικονίζεται σαν μια ζώνη έντονου σήματος. Η έξω ελαστική μεμβράνη ιστολογικά αποτελείται από λίγες στοιβάδες μικρών ελαστικών ινών συνολικού πλάτους 3 – 6μm και προκαλεί σήμα σχετικά χαμηλής έντασης μεταξύ του μέσου και του έξω χιτώνα. Ο έξω χιτώνας παρουσιάζεται ως μια ετερογενής

εξωτερική στοιβάδα έντονου σήματος. Η ενδοθηλιακή στοιβάδα λόγω του μικρού της πλάτους (4μm) δεν μπορεί να απεικονιστεί φυσιολογικά με την OCT. Ωστόσο καθώς το ενδοθήλιο παχύνεται με την πάροδο της ηλικίας μπορεί να απεικονιστεί με την OCT ως μια φωτεινή, ομοιογενής ζώνη ιστού με χαρακτηριστές που μοιάζουν στον ινώδη ιστό.

- Χαρακτηρισμός των αθηρωματικών πλακών.

Η OCT με την υψηλή ανάλυση μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την δομή των αγγείων και συγκεκριμένα μπορεί να αναγνωρίσει ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα. Τα χαρακτηριστικά που έχουν αναγνωριστεί ως συστατικά της ευάλωτης πλάκας συμπεριλαμβάνουν έναν μεγάλο νεκρωτικό πυρήνα, λεπτή ινώδη κάψα με πάχος < 65μm, παρουσία μακροφάγων και νεοαγγείωση και η μέθοδος της OCT έχει την δυνατότητα να αναγνωρίσει πολλά από αυτά τα συστατικά.⁴³ Η ινώδους υφής πλάκα παρουσιάζει υψηλή ανάκλαση φωτός, είναι ομοιογενής και με λεπτή υφή. Το ασβέστιο παρουσιάζει χαμηλή ανάκλαση φωτός, η οποία είναι ανομοιογενής και με σαφώς περιγεγραμμένα όρια. Ο λιπώδης πυρήνας παρουσιάζει και αυτός χαμηλή ανάκλαση φωτός με ομοιογενή υφή και ασαφή όρια. Μέσω της αναγνώρισης της ευάλωτης πλάκας συντελεί στον καθορισμό της πρόγνωσης του ασθενούς. Μια προοπτική μελέτη των χαρακτηριστικών των ένοχων περιοχών στεφανιαίων αγγείων σε 53 ασθενείς στους οποίους διενεργήθηκε PCI, έδειξε ότι η παρουσία ινοαθηρώματος με λεπτή κάψα (εκτιμώμενη με OCT) και η παρουσία μικρο-καναλιών είχαν μια σημαντική συσχέτιση με την πρόοδο της αθηρωματικής πλάκας σε παρακολούθηση 7 μηνών.⁴⁴

- Διάγνωση θρόμβου.^{45,46,47}

Ο θρόμβος απεικονίζεται αρκετά καλά με την τεχνική της OCT σαν μια μάζα που συνδέεται με την επιφάνεια του αυλού ή που επιπλέει μέσα σε αυτή. Με βάση την μέτρηση της εξασθένησης του σήματος είναι δυνατή η ανάπτυξη ενός αλγορίθμου που επιτρέπει την διαφοροποίηση των θρόμβων, με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Η OCT είναι δυνατόν να ξεχωρίσει τους δύο βασικούς τύπους θρόμβων, τον ερυθρό θρόμβο, που αποτελείται κυρίως από ερυθρά αιμοσφαίρια και προκαλεί σημαντική οπισθοσκέδαση και εξασθένηση του σήματος όπως ακριβώς συμβαίνει στο αίμα και τον λευκό θρόμβο, που αποτελείται

κυρίως από αιμοπετάλια και προκαλεί ηπιότερη οπισθοσκέδαση και εξασθένηση του σήματος και είναι ομοιογενής. Η ευαισθησία της μεθόδου έχει οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της θρόμβωσης και της αυτόματης θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

- Εκτίμηση των ενδοστεφανιαίων προθέσεων.

Η OCT επιτρέπει την λεπτομερή εκτίμηση της τοποθέτησης του stent στο αγγειακό τοίχωμα και της έκπτυξής αυτού. Καθώς το υπέρυθρο φως δεν μπορεί να διεισδύσει στα μεταλλικά struts η επιφάνεια του αγγείου εμφανίζει μια ισχυρή αντανάκλαση με παρουσία σκιάς πίσω από τα struts εμποδίζοντας έτσι την απεικόνιση υποκείμενων στοιχείων του αγγείου. Μετά την τοποθέτηση του stent η OCT έχει την δυνατότητα να απεικονίσει :

- Ατελή εναπόθεση: περιγράφει την ατελή επαφή των struts του stent με το τοίχωμα του αγγείου. Τα struts μπορεί να προεξέχουν και το όριο τους να βρίσκεται πάνω από το επίπεδο του ενδοστεφανιαίου αυλού ή μπορεί το όριό τους να βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια του αυλού.
- Αναγνώριση διαχωρισμού στα άκρα του stent.
- Πρόπτωση ιστού: περιγράφει την προβολή ιστού μεταξύ των struts του stent εντός του αυλού μετά την εμφύτευση. Πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί με θρόμβο, νεοενδοθηλιοποίηση ή διαχωρισμό εντός του stent. Παρατηρείται συχνότερα όταν το stent τοποθετείται πάνω από ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα ή νεκρωτικό πυρήνα.
- Ενδοθηλιοποίηση του stent: Η OCT μπορεί να την απεικονίσει ικανοποιητικά και να μετρήσει με ακρίβεια το πάχος του νεοαθηρώματος. Παροτι η χρήση των DES stent έχει μειώσει τα ποσοστά επαναστένωσης των stent, αυτή η επιπλοκή συνεχίζει να υπάρχει και η παθοφυσιολογία της ακόμα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Η OCT μας έχει βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς στένωσης και μελέτες αποδεικνύουν ότι τα αίτια μπορεί να είναι ποικίλα.
- Παρακολούθηση βιοαπορροφήσιμων stent.
- Πρόβλεψη του φαινομένου της μη επαναφοράς της ροής (no reflow), κυρίως σε στεφανιαία αγγεία με μεγάλο θρομβωτικό φορτίο.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας η OCT έχει ένδειξη IIa στην εκτίμηση των μηχανικών προβλημάτων των stent (επαναστένωση, θρόμβωση) και IIb στην βελτιστοποίηση της έκπτυξης του stent, σε επιλεγμένους ασθενείς. Η ατελής έκπτυξη του stent και η μεγάλοι διαχωρισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για πρώιμη θρόμβωση ενώ η κακή τοποθέτηση του stent στο αγγειακό τοίχωμα και η μη ενδοθηλιοποίηση των struts έχουν ενοχοποιηθεί για όψιμη θρόμβωση του stent⁴⁹.

2.4.6. Ποσοτικές ενδαγγειακές μετρήσεις της OCT

Η OCT παρέχει την δυνατότητα υπολογισμού ενός πλήθους παραμέτρων:

- Μήκος μέτρησης.
- Εγγύς και περιφερική επιφάνεια αναφοράς αυλού (proximal and distal reference lumen area- RLA): τα σημεία με τη μεγαλύτερη επιφάνεια αυλού εγγύς ή περιφερικότερα της στένωσης, αλλά στην ίδια αγγειακή περιοχή (συνήθως εντός 10mm από τη στένωση χωρίς να παρεμβάλλονται μείζονες κλάδοι του αγγείου).
- Μέγιστη διάμετρος αυλού, διάμετρος αναφοράς (reference lumen diameter-RLD): η μεγαλύτερη διάμετρος του αυλού από το ένα ενδοθηλιακό όριο στο απέναντι.
- Ελάχιστη επιφάνεια αυλού (minimal lumen area – MLA): η μικρότερη επιφάνεια του αυλού κατά μήκος της βλάβης.
- Ελάχιστη διάμετρος αυλού (minimum lumen diameter- MLD): η μικρότερη διάμετρος του αυλού από το ένα ενδοθηλιακό όριο στο απέναντι κατά μήκος οποιασδήποτε γραμμής που διασχίζει το κέντρο του αυλού
- Στένωση επιφάνειας αυλού : η % μείωση της επιφάνειας του αυλού, σε σχέση με ένα προκαθορισμένο τμήμα αναφοράς του αγγείου στην ίδια αγγειακή περιοχή.
- Βαθμός εκκεντρότητας του αυλού : η διαφορά της μέγιστης από την ελάχιστη διάμετρο του αυλού διαιρεμένη με τη μέγιστη διάμετρο του αυλού.
- Μέγεθος αθηρώματος : η διαφορά της επιφάνειας της εσωτερικής ελαστικής μεμβράνης με την επιφάνεια του αυλού.

- Μέγιστο πάχος αθηρώματος : η μεγαλύτερη απόσταση από το όριο της ενδοθηλιακής στοιβάδας και της έσω ελαστικής μεμβράνης κατά μήκος κάθε γραμμής που διέρχεται από το κέντρο της μάζας εντός του αυλού.
- Ελάχιστο πάχος αθηρώματος : η μικρότερη απόσταση από το όριο της ενδοθηλιακής στοιβάδας και της έσω ελαστικής μεμβράνης κατά μήκος κάθε γραμμής που διέρχεται από το κέντρο της μάζας εντός του αυλού.
- Βαθμός εκκεντρότητας του αθηρώματος : η διαφορά του μέγιστου από το ελάχιστο πάχος αθηρώματος διαιρεμένη με το μέγιστο πάχος αθηρώματος.
- Αθηρωματικό φορτίο : η επιφάνεια του αθηρώματος διαιρεμένη με την επιφάνεια της έσω ελαστικής μεμβράνης.

Πίνακας 1. Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2014 στην επαναιμάτωση του μυοκαρδίου

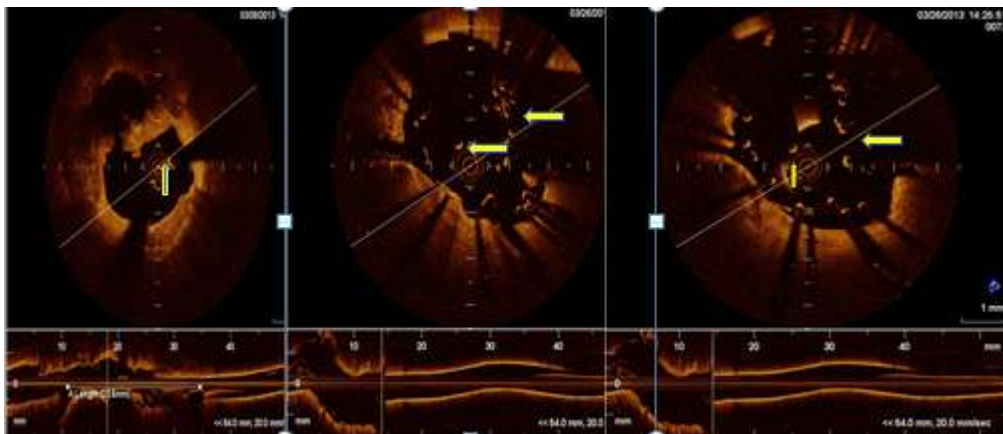
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
FFR to identify haemodynamically relevant coronary lesion(s) in stable patients when evidence of ischaemia is not available.	I	A	50,51,713
FFR-guided PCI in patients with multivessel disease.	IIa	B	54
IVUS in selected patients to optimize stent implantation.	IIa	B	702,703,706
IVUS to assess severity and optimize treatment of unprotected left main lesions.	IIa	B	705
IVUS or OCT to assess mechanisms of stent failure.	IIa	C	
OCT in selected patients to optimize stent implantation.	IIb	C	

2.4.7. Η Οπτική συνεκτική τομογραφία στην εκτίμηση του στελέχους

Η τεχνική της OCT και κυρίως της νεότερης γενιάς (FD-OCT) με την υψηλότερη διακριτική κανότητα έχει ευρεία εφαρμογή στην κλινική πράξη και στην έρευνα. Ωστόσο η χρήση της στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της στένωσης του LM και κυρίως των στομακίων βλαβών είναι ακόμα υπό διερεύνηση. **(Εικόνα 2)**

Η OCT χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο 15 ασθενών 6 μήνες μετά την τοποθέτηση stent στο LM και βρέθηκε ότι η αξιολόγηση της αγγειακής απάντησης μετά από

τοποθέτηση stent στο LM είναι ασφαλής και εφικτή με την χρήση της OCT.⁵⁰ Μια πιλοτική μελέτη με 35 ασθενείς έδωσε στοιχεία για την ασφάλεια και την ικανότητα της FD-OCT να καθοδηγήσει και να παρακολουθήσει την αγγειοπλαστική μη προστατευόμενου LM.⁵¹ Μια αναδρομική μελέτη 54 ασθενών με μη στομιακές βλάβες του LM έδειξε ότι η απεικόνιση μη στομιακών στενώσεων είναι εφικτή με την OCT⁵² ενώ το 2017 μια κλινική μελέτη 123 ασθενών έδειξε ότι η FD-OCT μπορεί να καθοδηγήσει την διαχείριση ασθενών με ενδιάμεσου βαρύτητας βλάβες του LM ώστε να αποφευχθεί η επαναιμάτωση όπου δεν είναι απαραίτητη.⁵³ Καθώς η έρευνα όσο αφορά την χρήση της OCT στην αξιολόγηση της νόσου του LM συνεχίζεται ένα από τα ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί είναι το κατά πόσο οι διάφορες μετρήσεις του LM επηρεάζονται από το αγγείο από το οποίο γίνεται η απόσυρση του καθετήρα.



Εικόνα 2. Απεικόνιση του στελέχους με την μέθοδο της FD-OCT

Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι να συγκρίνουμε τις μετρήσεις του LM από δύο διαφορετικές αποσύρσεις του καθετήρα OCT, από τον LAD και από την LCX.

Οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν είναι:

- Το μήκος του LM
- Το μήκος της βλάβης του LM
- Η ελάχιστη επιφάνεια αυλού (minimum lumen area-MLA)
- Η ελάχιστη διάμετρος του αυλού (minimum lumen diameter-MLD)
- Η επιφάνεια αναφοράς του αυλού (reference lumen area-RLA)
- Η διάμετρος αναφοράς του αυλού (reference lumen diameter-RLD)

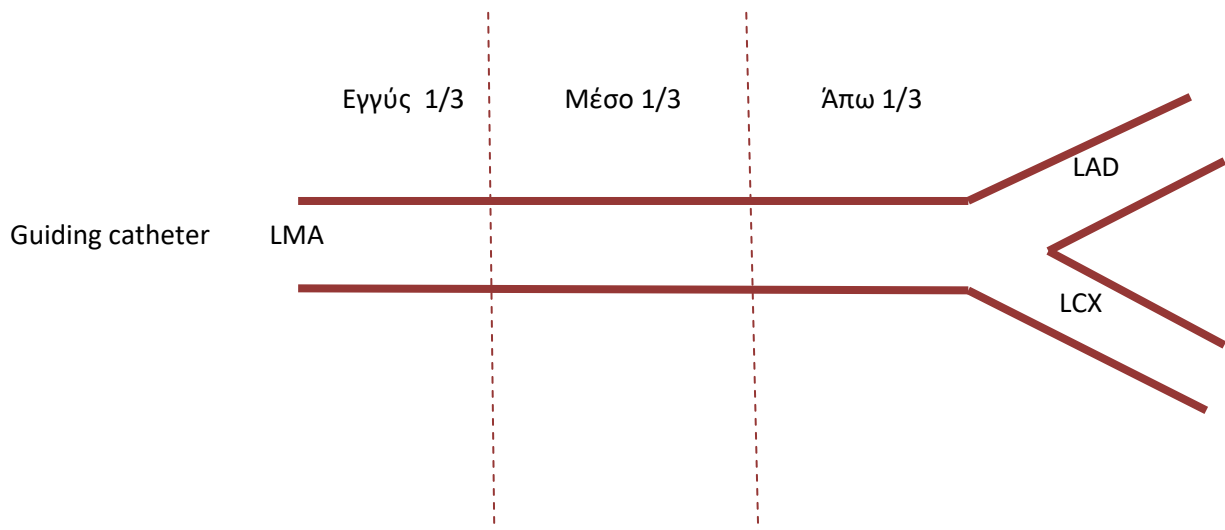
2.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Απο τον Ιανουάριο του 2013 μέχρι και τον Ιανουάριο του 2018 , 130 ασθενείς με νόσο του LM υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο στο Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο της Νίκαιας. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος διενεργήθη είτε στα πλαίσια διερεύνησης σταθερής στεφανιαίας νόσου είτε λόγω οξέου εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος/ασταθούς στηθάγχης. Οι ασθενείς με αγγειογραφικά εκτιμώμενη στένωση του LM 20-70% συμπεριλήφθησαν στην μελέτη. Τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από την μελέτη ορίστηκαν ως: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξωθήσεως <30%, νεφρική ανεπάρκεια με κρεατινίνη > 1,5mg/dl , οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST και σοβαρά ασβεστωμένα ή ελικωμένα αγγεία που θα εμπόδιζαν την προώθηση του καθετήρα της FD-OCT. Μετά την διενέργεια στεφανιογραφίας έγινε απεικόνιση του LM της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας με FD-OCT με απόσυρση τόσο από τον LAD όσο και από την LCX. Μετρήθηκαν οι ακόλουθοι παράμετροι : μήκος LM, μήκος της βλάβης του LM, RLA, MLA, RLD, MLD. Τα δημογραφικά και τα κλινικά στοιχεία των ασθενών συλλέχθηκαν αναδρομικά.

ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η στεφανιογραφία διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας την καθερωμένη τεχνική μέσω της μηριαίας ή της κερκιδικής αρτηρίας ανάλογα με τις προτιμήσεις του χειριστή. Εκτιμώμενες αγγειογραφικά οι βλάβες του LM χωρίστηκαν σε δύο ομάδες 1) στομακές στενώσεις ορίστηκαν όσες βρισκόντουσαν στο εγγύς 1/3 του LM και 2) μη στομακές στενώσεις ορίστηκαν όσες βρισκόντουσαν στα υπόλοιπα 2/3 του LM. **(Εικόνα 3)**



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση του στελέχους και των τμημάτων του

FD-OCT ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η OCT απεικόνιση διενεργήθηκε με την τεχνική της ανάλυσης του φάσματος οπτικών συχνοτήτων (FD-OCT) (C7, St. Jude Medical, USA). Το LM καθετηριάστηκε με έναν οδηγό καθετήρα 6 Fr χωρίς πλευρικές σπές. Για να είναι δυνατή η απεικόνιση του στομίου του LM της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, ο οδηγός καθετήρας τοποθετήθηκε ακριβώς έξω από το στόμιο ενώ ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στο να βρίσκεται σε σωστή ευθυγράμμιση με το αγγείο. Ένας καθετήρας OCT 2,7 Fr (Dragonfly, St. Jude Medical) προωθήθηκε στο άπω τμήμα του LM και στην συνέχεια στα θυγατρικά αγγεία, πρώτα στον LAD και έπειτα στην LCX. Απο κάθε θυγατρικό αγγείο έγινε αυτόματη απόσυρση με ταχύτητα 20mm/sec ενώ ταυτόχρονα έγινε έκπλυση του αίματος με συνεχή έγχυση ισότονου σκιαγραφικού (Iodixanol 370, Visipaque GE, Health Care, Ireland) μέσω του οδηγού καθετήρα. Οι αποσύρσεις του καθετήρα της OCT από κάθε αγγείο επαναλήφθηκαν εως ότου υπήρξε μια ικανοποιητική απεικόνιση ολόκληρου του LM και από τα δύο θυγατρικά αγγεία. Πριν την ανάλυση των εικόνων της FD-OCT έγινε εκ νέου βαθμονόμηση (z-offset). Όλες οι εικόνες αποθηκεύτηκαν ψηφιακά και αναλύθηκαν απο την κονσόλα OCT.

ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι αγγειογραφικές προβολές αναλύθηκαν απο ένα αιμοδυναμιστή, ο οποίος δεν γνώριζε τα αποτελέσματα της OCT απεικόνισης, χρησιμοποιώντας ποσοτικές αγγειογραφικές μετρήσεις (QCA). Έγιναν μετρήσεις της ελάχιστης επιφάνειας αυλού, της ελάχιστης διάμετρου του αυλού, της επιφάνειας αναφοράς του αυλού, της διαμέτρου αναφοράς του αυλού, του μήκους του LM και του μήκους της βλάβης. Η QCA ανάλυση έγινε απο την καλύτερη αγγειογραφική προβολή με τον μικρότερο βαθμό βράχυνσης και την μεγαλύτερη εικόνα στένωσης.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ OCT ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Η ανάλυση των εικόνων OCT πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια (International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography studies)

Όλες οι εικόνες αναλύθηκαν από δύο ανεξάρτητους αναλυτές που δεν γνώριζαν τα αγγειογραφικά αποτελέσματα. Για την παρούσα μελέτη η ποσοτική FD-OCT ανάλυση επικεντρώνεται σε ολόκληρο το μήκος του LM απο την άκρη του καθετήρα έως τον διχασμό του LM στα δυο θυγατρικά του αγγεία (ορίζεται σαν η πρώτη εικόνα του θυγατρικού αγγείου στην οποία το άλλο θυγατρικό αγγείο δεν απεικονίζεται). Οι ακόλουθοι παράγοντες μετρήθηκαν: RLA,MLA,RLD,MLD, μήκος LM, μήκος βλάβης. Το στόμιο του LM θεωρήθηκε ορατό απο την OCT αν το ολικό μήκος του LM όπως εκτιμήθηκε απο την OCT ήταν ίδιο ή λιγότερο απο 1mm πιο βραχύ απο το ολικό μήκος του LM όπως αυτό εκτιμήθηκε αγγειογραφικά. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε εικόνες όπου τα όρια του αυλού ήταν ορατά >240° .

Οι μετρήσεις συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο αναλυτών για να καθοριστεί η μεταβλητότητα των μετρήσεων (interobserver variability). Τυφλή ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τον πρώτο αναλυτή μετά απο ενα χρονικό διαστημα 8 εβδομάδων σε ένα τυχαίο δείγμα 25 ασθενών και αυτές οι μετρήσεις συγκρίθηκαν για να καθορίσουν την μεταβλητότητα των μετρήσεων του ίδιου αναλυτη (intraobserver variability).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 22. Ο έλεγχος για την κανονικότητα των δεδομένων έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ποσοστά ή μέσες τιμές (±τυπική απόκλιση). Οι συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων ελέγχθηκαν με το συντελεστή συσχέτισης Pearson's r. Η αξιοπιστία των μετρήσεων εκτιμήθηκε με τον συντελεστή ενδοσυσχέτισης (Intraclass Correlation Coefficient - ICC). Επίσης έγιναν και έλεγχοι διαφοροποίησης, μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, χρησιμοποιώντας το στατιστικό έλεγχο paired samples t-test. Τέλος χρησιμοποιήθηκαν τα διαγράμματα Bland-Altman όπου αποτυπώθηκαν οι

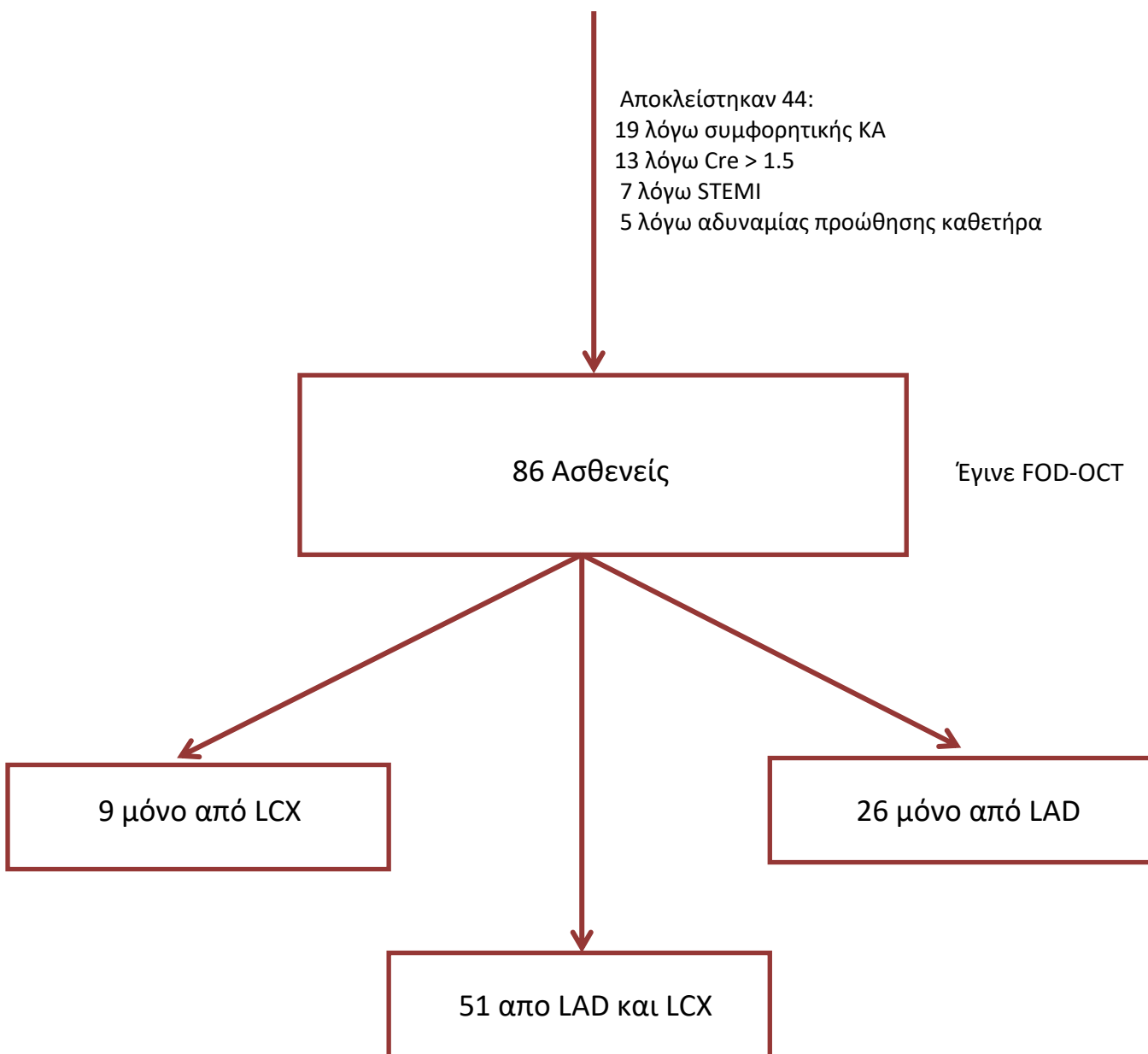
διαφορές και οι μέσες τιμές των μετρήσεων. Στατιστικά σημαντικό επίπεδο θεωρήθηκε το $p < 0,05$.

3. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Απο τους 130 ασθενείς αποκλείστηκαν 44 ως εξής: 19 ασθενείς είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξωθήσεως $<30\%$, 13 ασθενείς είχαν τιμή κρεατινίνης $>1,5\text{mg/dl}$, 7 ασθενείς είχαν οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος και 5 ασθενείς είχαν έντονα ασβεστωμένα ή ελικωμένα αγγεία ώστε ήταν αδύνατη η προώθηση του καθετήρα της OCT. Απο τους 86 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη σε 26 έγινε απόσυρση του καθετήρα μόνο από τον LAD (λόγω αδυναμίας προώθησης του καθετηρά στην LCX), σε 9 ασθενείς μόνο από την LCX (σε 8 ασθενείς λόγω αδυναμίας προώθησης του καθετηρα στον LAD και σε 1 λόγω δυσφορίας του ιδίου του ασθενή) και σε 51 ασθενείς έγινε διπλή απόσυρση τόσο από τον LAD όσο και απο την LCX και μετρήθηκαν όλοι οι προκαθορισμένοι παράμετροι. **(Εικόνα 4)** Σε κανένα ασθενή δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές από την διαδικασία.

130 Ασθενείς με νόσο στελέχους



Εικόνα 4. Διάγραμμα ροής είσοδου των ασθενών στην μελέτη LAD: πρόσθιος κατιοντας, LCX: περισπωμένη αρτηρία

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 62,9±9,7 έτη (από 47 μέχρι 82 ετών). 36 ασθενείς ήταν άντρες (71%) και 15 γυναίκες (29%). Από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου το 65% των

ασθενών είχε αρτηριακή υπέρταση, το 56% ήταν καπνιστές, το 69% είχε υπερλιπιδαιμία (με

	N=51
--	------

φαρμακευτική αγωγή ή όχι), το 23% είχε σακχαρώδη διαβήτη (υπο φαρμακευτική αγωγή ή νεοδιαγνωσθέν) και το 41% είχε θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο. Η εντόπιση της στένωσης στο LM ήταν : σε 12 ασθενείς στοματική (23%) και σε 39 ασθενείς μη στοματική (76%). Πολυαγγειακή νόσο παρουσίασε το 73% των ασθενών.

ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μέσες τιμές των μετρήσεων με FD-OCT απεικονίζονται στον **Πίνακα 3**. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των μετρήσεων με την απόσυρση του καθετήρα από τον LAD και την LCX.

Οι συντελεστές ενδοσυσχέτισης (ICC) για τις διάφορες μετρήσεις φαίνονται στον **Πίνακα 4**. Ο συντελεστής ενδοσυσχέτισης έδειξε εξαιρετική αναπαραγωγιμότητα ($ICC > 0,8$) των μετρήσεων (μήκος στελέχους, μήκος βλάβης RLA και RLD) κατά την απόσυρση του καθετήρα OCT από τον LAD και από την LCX και ενδιάμεσο βαθμό συσχέτισης των μετρήσεων ($ICC 0,5-0,8$) για τις μετρήσεις σε μικρότερες διαμέτρους ή επιφάνειες (MLA, MLD). Υπήρχε άμεση συσχέτιση και καλή συμφωνία στις μετρήσεις με απόσυρση από τα δύο θυγατρικά αγγεία : της MLA ($r=0,691, p<0,01$), της MLD ($r=0,511, p<0,01$), της RLA ($r=0,946, p<0,01$) της RLD ($r=0,932, p<0,01$), του μήκους του LM ($r=0,817, p<0,01$) και του μήκους της βλάβης ($r=0,933, p<0,01$)

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Ηλικία (χρόνια)	62,9 ± 9,7
Φύλο (άντρες, γυναίκες)	70,9% , 29,1%
Σταθερή στεφανιαία νόσος	43%
Ασταθής στηθάγχη, NSTEMI	57%
Παλιό οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	41%
Παλαιά αγγειοπλαστική	52%
Αρτηριακή υπέρταση	65%
Σακχαρώδης διαβήτης	25%
Δυσλιπιδαιμία	60%
Κάπνισμα	56%
Θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΣΝ	40%
Στοματική βλάβη	23%
Μη στοματική βλάβη	76%
Πολυαγγειακή νόσος	73%

* Οι τιμές εκφράζονται σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση (SD) ή ποσοστά %.

Πίνακας 3. Μετρήσεις του στελέχους με απόσυρση του καθετήρα OCT από τον πρόσθιο κατιόντα και με απόσυρση απο την περισπωμένη αρτηρία

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	LAD	LCX	P value
Μήκος στελέχους(mm)	9,97 ± 3,17	9,81 ± 3,33	0,564
Μήκος βλάβης στελέχους(mm)	3,20 ± 1,73	3,23 ± 1,93	0,761
RLA(mm)	13,07 ± 4,29	13,28 ± 4,36	0,302
MLA(mm)	6,23 ± 2,30	6,62 ± 1,75	0,149
RLD(mm ²)	4,00 ± 0,62	4,02 ± 0,64	0,528
MLD(mm ²)	2,54 ± 0,60	2,57 ± 0,57	0,698

* Οι τιμές εκφράζονται σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση (SD)

Πίνακας 4. Δείκτες ενδοσυσχέτισης (ICC) των μετρήσεων του στελεχους με απόσυρση του καθετήρα OCT απο τον πρόσθιο κατιόντα και από την περισπωμένη αρτηρία

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	ICC	95% CI
Μήκος στελέχους	0,900	0,825 – 0,943
Μήκος βλάβης	0,964	0,929 – 0,981
RLA	0,972	0,951 – 0,984
MLA	0,752	0,558 – 0,861
RLD	0,965	0,938 – 0,980
MLD	0,680	0,415 – 0,824

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΑΝΑΛΥΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥ ΙΔΙΟΥ ΑΝΑΛΥΤΗ

Η Bland Altman ανάλυση έδειξε άμεση συσχέτιση και συμφωνία στις μετρήσεις ανάμεσα στους δύο ανεξάρτητους ερευνητές αλλά και στην επανάληψη των μετρήσεων απο τον ίδιο αναλυτή.

4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η OCT, είναι μια μέθοδος ενδοαγγειακής απεικόνισης η οποία έχει ευρεία χρήση στην αξιολόγηση των στεφανιαίων αρτηριών. Χρησιμοποιείται προεπεμβατικά (για την ποιοτική και την ποσοτική αξιολόγηση των στενώσεων, την επιλογή κατάλληλου μεγέθους μπαλονιού κ.α.), κατα την διάρκεια της αγγειοπλαστικής (επιλογή κατάλληλου stent όσον αφορά το μήκος και την διάμετρο, εκτίμηση της εναπόθεσης του stent κ.α.) και για παρακολούθηση μετά την αγγειοπλαστική, άμεσα και μακροπρόθεσμα, (ενδοθηλιοποίηση του stent, διαχωρισμός στα άκρα του stent, μηχανισμοί θρόμβωσης του stent κ.α.).

Η νόσος του LM αποτελεί την πιο σημαντική εντόπιση στεφανιαίας νόσου καθώς μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή. Η αναγνώριση των βλαβών του LM είναι πρωταρχικής σημασίας. Η στεφανιογραφία η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για τον σκοπό αυτό εμφανίζει περιορισμούς οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της βλάβης. Απαραίτητη λοιπόν κρίνεται η χρησιμοποίηση άλλων μεθόδων που θα κάνουν πιο ακριβή την εκτίμηση των βλαβών και κατ' επέκταση την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Η OCT είναι ανώτερη του IVUS στην ανίχνευση μορφολογικών χαρακτηριστικών της ενόχου βλάβης παρέχοντας εικόνες υψηλής ευκρίνειας με υψηλή αντίθεση μεταξύ αυλού και αγγείου. Έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα στην αναγνώριση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και στην μέτρηση του πάχους αυτής.⁵⁴ Επιπλέον καθώς τα αποδεκτά εως τώρα όρια χαρακτηρισμού μιας στένωσης του LM ως σημαντική με την χρήση του IVUS ($MLA < 6 \text{ mm}^2$) έχουν αρχίσει να τίθενται υπο αμφισβήτηση, είναι έκδηλη η ανάγκη μιας πιο αξιόπιστης μεθόδου για την αξιολόγηση των βλαβών του LM. Η αξία της OCT στην εκτίμηση του LM βρίσκεται ακόμα υπο διερεύνηση. Πρόσφατες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι η OCT μπορεί να εκτιμήσει ικανοποιητικά τις μη στομιακές στενώσεις του LM,⁵² ενώ δεν έχει αποδείξει την αξιοπιστία της στην εκτίμηση των στομιακών βλαβών. Μια μελέτη 121 ασθενών⁵³ με βλάβες διχασμού ενδιάμεσης

βαρύτητας, εκτιμώμενες αγγειογραφικά, προσπάθησε να βρεί FD-OCT καθοδηγούμενες μετρήσεις για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Καθώς δεν μπόρεσαν να βρουν ένα κατώτερο όριο που θα όριζε μια βλάβη του LM ως σημαντική αποφάσισαν να αντιμετωπίσουν με επαναϊμάτωση στενώσεις του LM με : 1) >75% περιοχή στένωσης εκτιμώμενη με FD-OCT 2) στενώσεις με 50-75% περιοχή στένωσης εκτιμώμενη με FD-OCT και MLA <4mm² ή σοβαρά εξελκωμένες. Στενώσεις του LM που δεν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια θεωρήθηκαν μη σημαντικές και αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με φαρμακευτική αγωγή. Στην παρακολούθηση των ασθενών στους 18±12 μήνες τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η FD-OCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για την καθοδήγηση της θεραπείας σε ασθενείς με αγγειογραφικά ενδιάμεσου στενώσεις του LM. Μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών πρέπει να πραγματοποιηθούν για να εξαχθούν αξιόπιστα και μη αμφισβητήσιμα συμπεράσματα.

Ένα απο τα ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί είναι αν υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις του LM αν η απεικόνιση γίνει με απόσυρση του καθετήρα απο τον LAD ή από την LCX. Θα μπορούσε ίσως κάποιος να υποστηρίξει ότι η διαφορετική πορεία των αγγείων (πιο κυρτή πορεία της LXC) και η επακόλουθη διαφορετική τοποθέτηση του καθετήρα OCT μέσα στο αγγείου θα είχε σαν αποτέλεσμα διαφορετικές τιμές μετρήσεων του LM εγείροντας το ερώτημα: η απόσυρση απο ποιο αγγείο είναι η κατάλληλη για την έγκυρη απεικόνιση του LM. Στην μονοκεντρική μας μελέτη ασθενείς με νόσο του LM, υπεβλήθησαν σε έλεγχο με την ενδοαγγειακή τεχνική της OCT και έγιναν μετρήσεις του LM με απόσυρση του καθετήρα και από τα δύο θυγατρικά αγγεία. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση αυτών των μετρήσεων. Συνολικά οι διαφορές των μέσων τιμών των μετρήσεων ήταν αμελητέες (p>0,05). Η ICC απεδείξε εξαιρετική συσχέτιση για τις μετρήσεις του μήκους του LM, του μήκους της βλάβης, της RLA και της RLD ενώ ενδιάμεση συσχέτιση βρέθηκε στις μετρήσεις της ελάχιστης επιφάνειας αυλού και της ελάχιστης διαμέτρου αυλού. Ισώς αυτό μπορεί να εξηγηθεί απο το γεγονός ότι σε μικρές διαμέτρους, μικρά λάθη στις μετρήσεις μπορεί να επηρεάσουν το ICC. Τεχνικά λάθη όπως η παραμονή ποσότητας αίματος εντός του αγγείου, η παρουσία θρόμβου ή μικρών φυσαλίδων αέρα μπορεί να είναι η αιτία. Ωστόσο και στις μετρήσεις τόσο της MLA όσο και της MLD η απόλυτη διαφορά είναι στατιστικά μη σημαντική και δεν επηρεάζει τις κλινικές αποφάσεις.

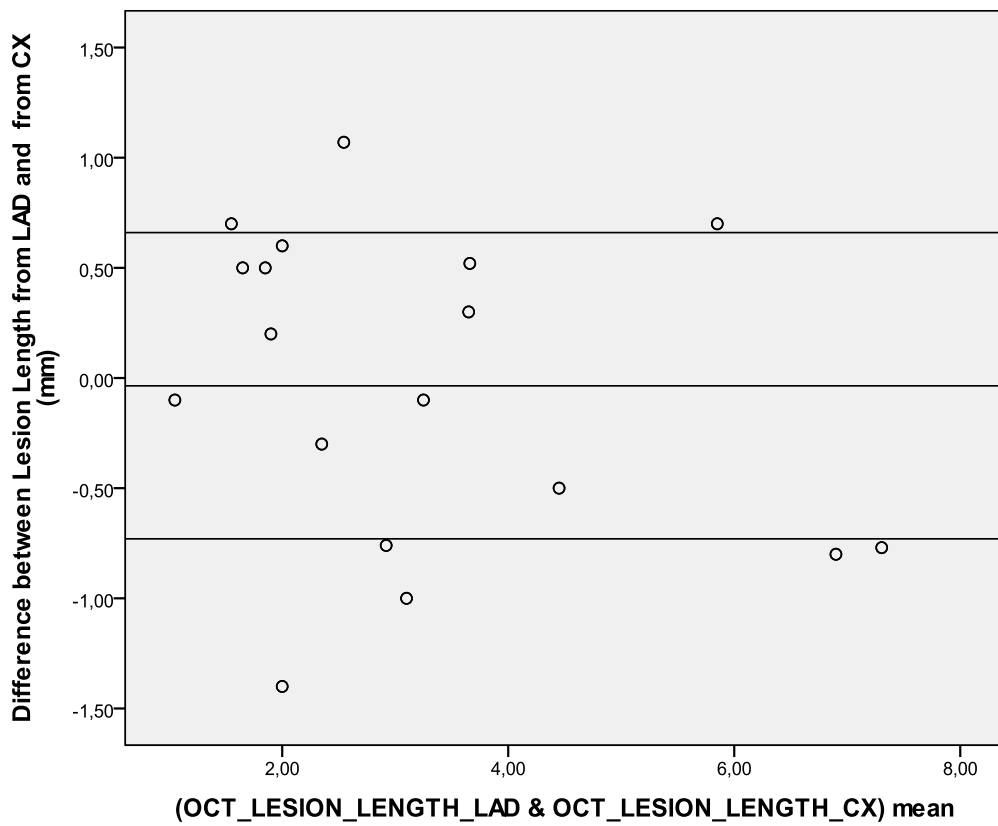
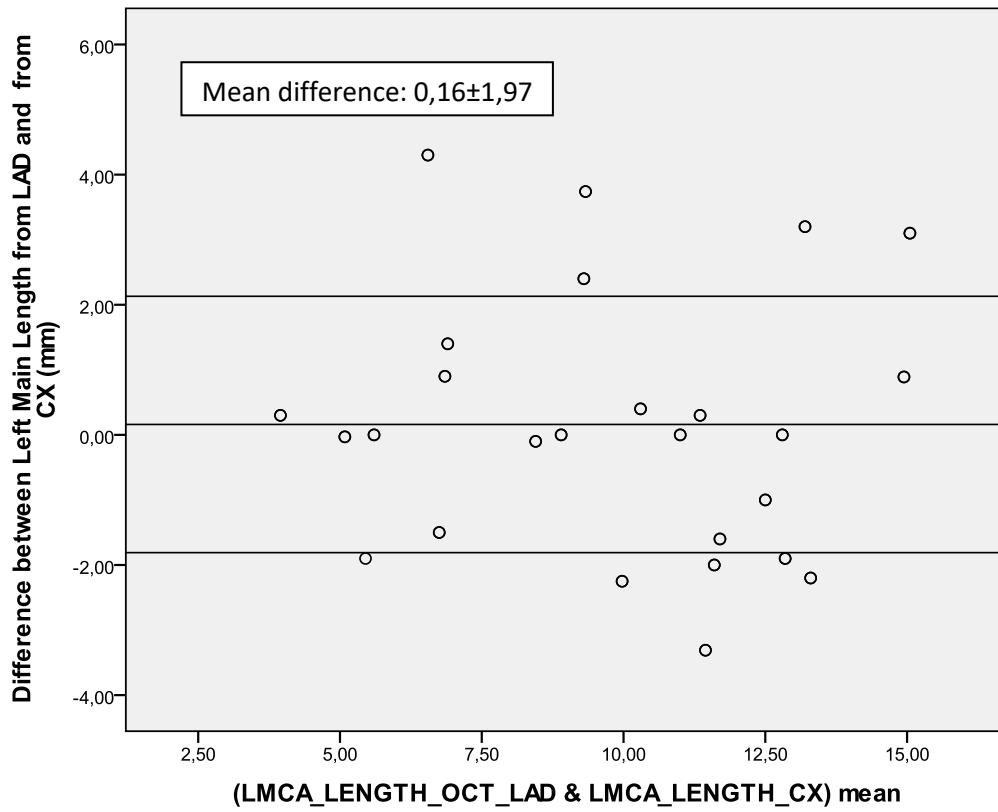
5.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

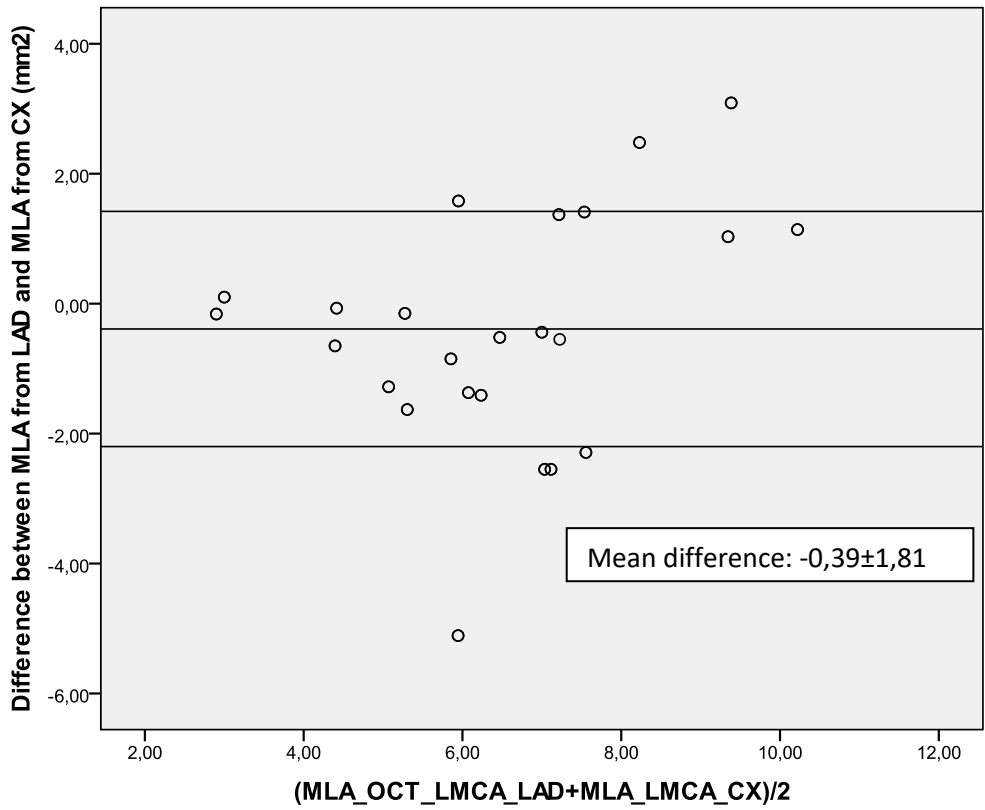
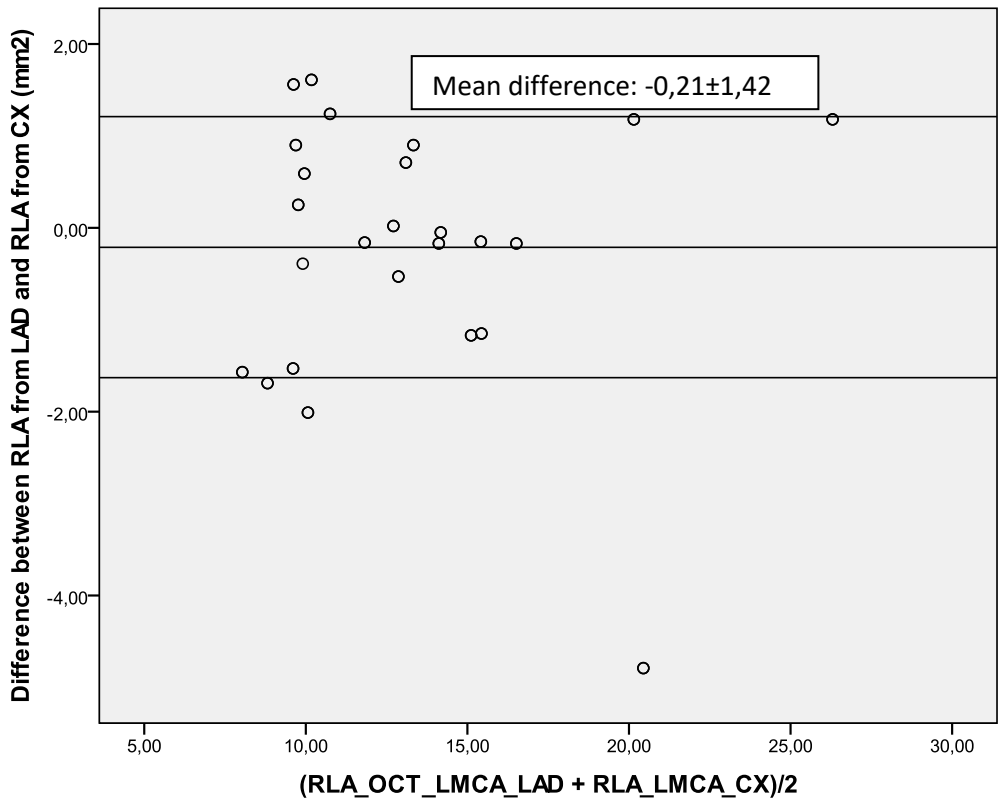
Συμπερασματικά η αξιολόγηση της νόσου του LM με απόσυρση του καθετήρα OCT είτε απο τον LAD είτε από την LCX είναι συγκρίσιμη και ο χειριστής μπορεί να χρησιμοποιήσει οποιαδήποτε εξ'αυτών χωρίς να αμφιβάλει για τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Ο ορισμός μιας τιμής ελάχιστης διαμέτρου και ελάχιστης επιφάνειας αυλού κάτω από την οποία η στένωση του LM θα θεωρείται αιμοδυναμικά σημαντική μένει να οριστεί. Μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών απαιτούνται για να την αποδειχθεί η αξιοπιστία της OCT στην αξιολόγηση του LM συμπεριλαμβανομένου των στομιακών βλαβών και στην λήψη αποφάσεων για επαναιμάτωσή του.

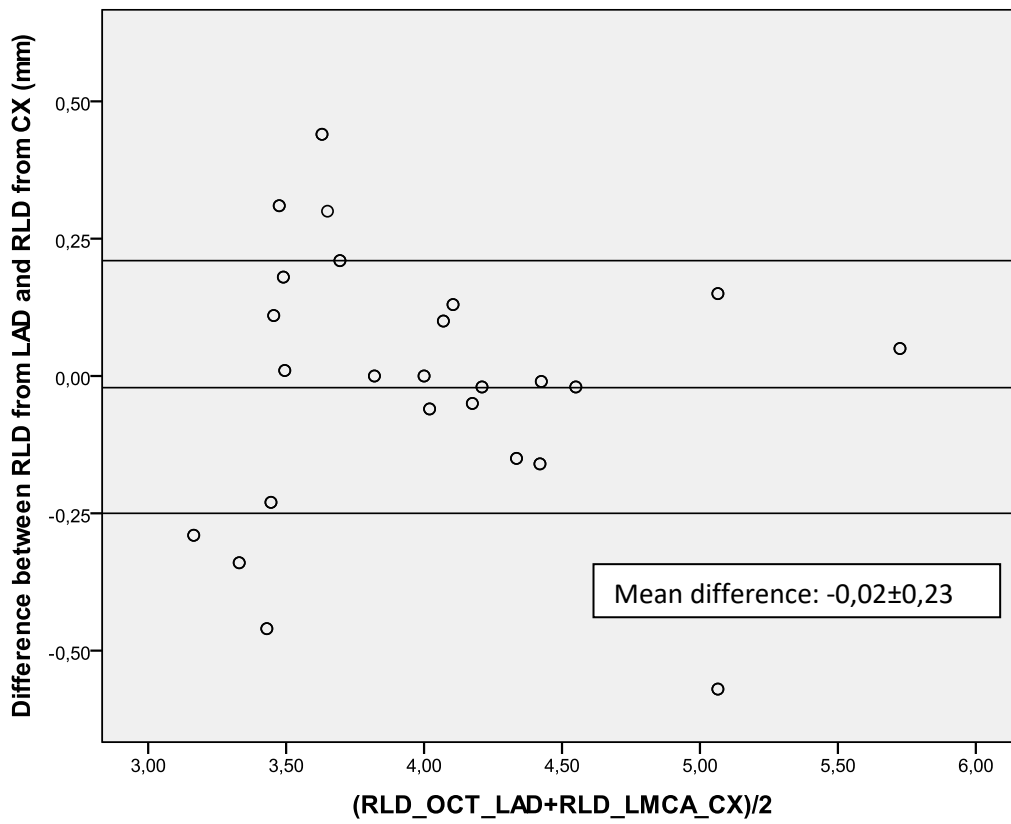
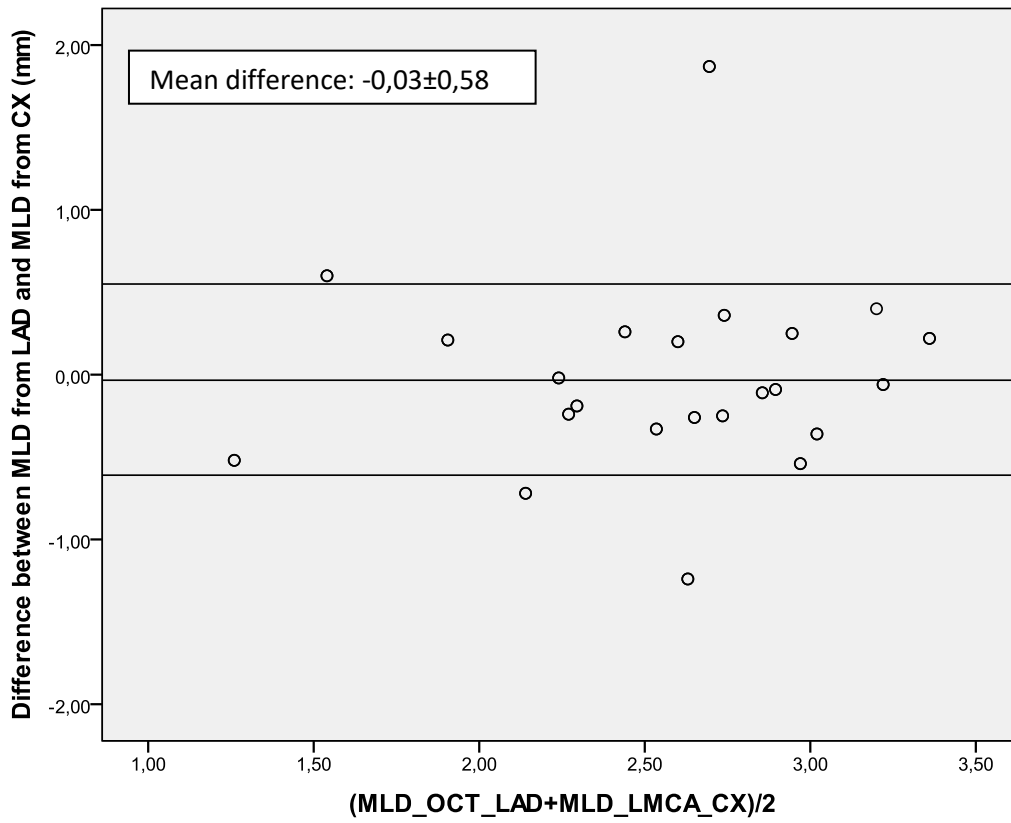
6.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο περιορισμός της μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι είναι μια μονοκεντρική μελέτη με περιορισμένο αριθμό ασθενών και χρειάζεται επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερες μελέτες πριν εφαρμοσθούν στον γενικό πληθυσμό.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ BLAND ALTMAN ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΖΕΥΓΑΡΙ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ







7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ακριβής αξιολόγηση των στενώσεων του στελέχους (LM) της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας είναι απαραίτητη καθώς η σημαντική νόσος του LM χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα, μέχρι και 50% στην τριετία, αν δεν αναγνωρισθεί και δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα η επαναιμάτωση βλαβών του LM με αγγειοπλαστική (PCI) φαίνεται να έχει παρόμοια μακροπρόθεσμα αποτελέσματα με την καρδιοχειρουργική (CABG) αντιμετώπιση, σε επιλεγμένους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά η λανθασμένη εκτίμηση μιας στένωσης ως σημαντική οδηγεί σε λανθασμένη θεραπευτική προσέγγιση με επαναιμάτωση (είτε με PCI είτε με CABG) με επακόλουθες δυσχερείς συνέπειες για τον ασθενή (άσκοπη λήψη φαρμάκων, πρώιμη δυσλειτουργία των μοσχευμάτων).

Καθώς η στεφανιογραφία, η οποία χρησιμοποιείται κατά κανόνα για την εκτίμηση των βλαβών του LM οδηγεί σε έναν αριθμό ασθενών, σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της βλάβης, έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται νέες τεχνικές. Η οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) είναι μια ενδοαγγειακή τεχνική η οποία παρέχει μοναδική λεπτομέρεια στην ανάλυση των αγγειακών δομών, ωστόσο έως ένα περιορισμένο βάθος μέσα στο αγγειακό τοίχωμα, 0,5-2mm. Επιτρέπει την αναγνώριση της ευαίσθητης αθηρωματικής πλάκας και του ερυθρού και λευκού θρόμβου και με βάση τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 για την επαναιμάτωση έχει ένδειξη IIa C στην αναγνώριση επιπλοκών μετά την τοποθέτηση της μεταλικής ενδοπρόθεσης (stent) και ένδειξη IIb C στην βελτιστοποίηση της εναπόθεσης του stent. Η χρήση της μεθόδου στην απεικόνιση του LM έχει αρχίσει να κερδίζει έδαφος και τελευταίες μελέτες υποστηρίζουν την δυνατότητα της OCT να αξιολογεί τις μη στομιακές βλάβες του LM. Ωστόσο οι ερευνητές παραμένουν διστακτικοί όσον αφορά την απεικόνιση των στομιακών βλαβών. Επιπλέον δεν έχει βρεθεί αποδεκτή τιμή ελάχιστης διαμέτρου ή περιοχής του αγγείου που να αντιστοιχεί σε λειτουργικά σημαντική στένωση του LM. Το γεγονός ότι η απεικόνιση του LM μπορεί να γίνει με απόσυρση του καθετήρα από τα δύο θυγατρικά αγγεία είτε από τον πρόσθιο κατιόντα (LAD) είτε από την περισπωμένη αρτηρία (LCX) ανάλογα με τις προτιμήσεις του χειριστή και με την δυνατότητα πρόωξης του καθετήρα OCT, θέτει το ερώτημα αν οι μετρήσεις ανάμεσα στα δύο θυγατρικά αγγεία διαφέρουν ή είναι παρόμοιες.

Σκοπός της μονοκεντρικής μας μελέτης ήταν να απαντήσει σε αυτό το ερώτημα. Συμπερλήφθησαν 51 ασθενείς με νόσο του LM (20-70% στένωση αγγειογραφικά εκτιμώμενη) στους οποίους διενεργήθη απεικόνιση του LM με FD-OCT κάνοντας διπλή

απόσυρση και από τα δύο θυγατρικά αγγεία. Σε κάθε απόσυρση έγιναν οι κάτωθι μετρήσεις : μήκος LM, μήκος της βλάβης, επιφάνεια αναφοράς του αυλού (RLA), διάμετρος αναφοράς του αυλού (RLD), ελάχιστη διάμετρος του αυλού (MLD) και ελάχιστη επιφάνεια του αυλού (MLA). Σκοπός της μελέτης ήταν να αποδείξουμε ότι οι μετρήσεις ήταν παρόμοιες, είτε δηλαδή κάνοντας τις μετρήσεις με απόσυρση του καθετήρα από τον LAD είτε από LCX. Ο συντελεστής ενδοσυσχέτισης (ICC) έδειξε εξαιρετική αναπαραγωγικότητα ($ICC > 0,8$) των μετρήσεων (μήκος LM, μήκος βλάβης, RLA και RLD) κατά την απόσυρση από τον LAD και την απόσυρση από την LCX και παρότι υπήρξε ενδιάμεσος βαθμός συσχέτισης των μετρήσεων ($ICC 0,5-0,8$) για τις μετρήσεις σε μικρότερες διαμέτρους ή περιοχές (MLA,MLD), δεν κατεγράφησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των μετρήσεων ($p > 0,05$). Υπήρχε άμεση συσχέτιση και καλή συμφωνία σε όλες τις μετρήσεις με απόσυρση από τον LAD και την LCX : MLA ($r=0,691, p<0,01$), MLD ($r=0,511, p<0,01$), RLA ($r=0,946, p<0,01$), RLD ($r=0,932, p<0,01$), του μήκους του στελέχους ($r=0,817, p<0,01$) και του μήκους της βλάβης ($r=0,933, p<0,01$). Συμπερασματικά η αξιολόγηση του LM με την μέθοδο της FD-OCT μπορεί να γίνει είτε από τον LAD είτε από την LCX χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά που να επηρεάζει τις κλινικές αποφάσεις. Λόγω του μικρού δείγματος ασθενών θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω μελέτες για να μπορέσουν να υποστηριχθούν τα αποτελέσματα.

8.ABSTRACT

Significant left main coronary artery (LMCA) disease has been considered a determinant of increased cardiac mortality, approaching 50% at a 3 years follow up. Because of its clinical significance, the accurate assessment of the severity of the LMCA lesion and the appropriate treatment is of paramount importance. Coronary artery bypass grafting (CABG) has been traditionally the first choice of treatment. However recent evidence suggests comparable clinical outcomes between percutaneous coronary intervention (PCI) and CABG. On the other hand, a mistaken assessment of a stenosis as an important one leads to a wrong therapeutic approach with subsequent adverse consequences for the patient (unnecessary medication, premature distraction of the grafts).

Coronary angiography remains the gold standard diagnostic modality in the diagnosis of clinically significant LMCA lesions. There are however several important limitation which leads to a small but significant amount of false positive and false negative results. The novel intercoronary imaging modality of optical coherence tomography (OCT) provides unique details of intravascular structures, but to a limited depth within vascular wall (0,5-2mm). OCT allows a precise identification of vulnerable plaque, the identification of thrombus and according to the 2014 European Guidelines of Myocardial Revascularization, OCT should be considered to assess mechanisms of stent failure (Class IIA, Level B) and may be considered, in selected patients, to optimize stent implantation (Class IIB, Level C). The use of OCT method in the assessment of LMCA disease has begun to gain ground and recent studies support its ability to evaluate non ostial lesions of LMCA. However, the visualization of ostial lesions is considered not feasible. Additionally, an acceptable value of minimum lumen area or diameter of the vessel corresponding to a functionally significant stenosis of the LMCA has still not been found. Technically, OCT images of LMCA is acquired by continuous pull-backs from either the left anterior descending artery (LAD) or the left circumflex artery (LCX). Theoretically, both methods should be equivalent but to our knowledge this has never been investigated.

Our single centre study included 51 patients with LMCA disease (20-70% by angiographic,visual estimation). In all patients double pull-backs from both daughter vessels (LAD, LCX) were performed. The following parameters were measured: LMCA length, LMCA lesion length, Reference Lumen Area (RLA), Reference Lumen Diameter (RLD), Minimum Lumen Diameter (MLD), Minimum Lumen Area (MLA). The aim of our study was to investigate whether satisfactory reproducibility of LMCA measurement by OCT can be

achieved between two different pull-backs from LAD and LCX. The ICC showed excellent variability ($ICC > 0.8$), between pull-back from the LAD and pull-back from the LCX, of RLA, RLD, LMCA length and lesion length measurements. And even though only intermediate ICCs ($ICC = 0.5-0.8$) were found for the measurements of MLA and MLD overall differences for the mean values of the parameters were statistically not significant ($p > 0.005$), without potential impact on clinical decision making. There were direct correlations and good agreement in OCT measurements with pullbacks from LAD and LCX: MLA ($r = 0.691$, $p < 0.01$), MLD ($r = 0.511$, $p < 0.01$), RLA ($r = 0.946$, $p < 0.01$), RLD ($r = 0.932$, $p < 0.01$), LMCA length ($r = 0.817$, $p < 0.01$) and lesion length ($r = 0.933$, $p < 0.01$). As a conclusion, there was excellent reliability between OCT based LMCA assessment using pull-backs from either daughter vessel. The limitation of this study is its relatively small sample size which precludes definitive conclusions. We recognise that this is a pilot exploratory study and further investigation is needed.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* [Internet]. 1981;63(2):285–99.
2. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR. Asymptomatic Left Main Coronary Artery Disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. 1989;1171–80.
3. DeMots H, Rosch J, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Left main coronary artery disease. *Cardiovascular Clinics*. 1977;8(2):201-211.
4. Park SJ, Park DW. Percutaneous coronary intervention with stent implantation versus coronary artery bypass surgery for treatment of left main coronary artery disease: is it time to change guidelines? *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2009;2(1):59–68.
5. Harskamp RE, Park DW. Stenting Versus Surgery for Significant Left Main Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(4).
6. Baroldi G, Scomazzoni G. Coronary circulation in the normal and the pathological heart. Washington, DC: US Government Printing Office; 1967.
7. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1990;21(1):28–40.
8. Macaya C, Alfonso F, Iniguez A, Goicolea J, Hernandez R, Zarco P. Stenting for elastic recoil during coronary angioplasty of the left main coronary artery. *The American Journal of Cardiology*. 1992;70(1):105-107
9. Wykrzykowska JJ, Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Maehara A, Fahy M, Xu K, et al. Longitudinal distribution of plaque burden and necrotic core-rich plaques in nonculprit lesions of patients presenting with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 SUPPL.):10–8.
10. Mercado N, Moe TG, Pieper M, House J, Dolla W, Seiffert L, Stolker JM, et al. Tissue characterisation of atherosclerotic plaque in the left main: an in vivo intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *EuroIntervention*. 2011;7:347–52.
11. Dodge JJ, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:232—46.
12. James TN. Anatomy of coronary arteries. New York: Paul B Hober; 1961. p. 12—18.
13. Reig J, Petit M. Main trunk of the left coronary artery: anatomic study of the parameters of clinical interest. *Clinical Anatomy*. 2004;17:6–13.

14. Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, et al. Intravascular ultrasound assessment of the stenoses location and morphology in the left main coronary artery in relation to anatomic left main length. *American Journal of Cardiology*. 2001;88(1):1–4.
15. Farooq V, Serruys PW, Stone GW., Left main coronary artery disease, in *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicina*, in: *The PCR-EAPCI Textbook*, PCR Publishing, 2012;329–405.
16. Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, Araki H, Choi SY, Tsujita K, et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):105–12.
17. Nakazawa G, Yazdani SK, Finn AV, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(16):1679–1687.
18. Fajadet J, Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2012;33(1):36–50.
19. De La Torre Hernandez JM, Baz Alonso JA, Gómez Hospital JA, Alfonso Manterola F, Garcia Camarero T, Gimeno De Carlos F, et al. Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease: Pooled analysis at the patient-level of 4 registries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(3):244–54.
20. Park SJ, Kim Y. Percutaneous intervention for left main coronary artery stenosis. *E.J. Topol (Ed.), Textbook of interventional cardiology*, Saunders. 2008:393–413.
21. Fuster V, O'Rourke RA, Roberts R, King III SB, Nash IS, Prystowsky EN. *Hurst's the heart*. York: McGraw-Hill.2004.
22. . Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371–5.
23. Jonsson A, Ivert T, Svane B, Liska J, Jakobsson K, Hammar N. Classification of left main coronary obstruction—feasibility of surgical angioplasty and survival after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Surg*. 2003;11:497–505.
24. Thompson R. Isolated coronary ostial stenosis in women. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(5):997–1003.

25. Pryor DB, Shaw L, Harrell J, Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med.* 1991;90:553—62.
26. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke.* 1999;30:1002.
27. Cameron A, Kemp J, Fisher LD, Gosselin A, Judkins MP, Kennedy JW, et al. Left main coronary artery stenosis: angiographic determination. *Circulation.* 1983;68:484—9.
28. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, Lawo T, Yazar A, Holland-Letz T, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol.* 2007;120(2):254–61.
29. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2009;120(15):1505–12.
30. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Dib N, et al.. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2093–7.
31. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart.* 2001;86:547-52.
32. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, Mathew V, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: A long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:204-11.
33. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. *Circulation.* 2011; 124:2574-609.
34. Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2:167-77.

35. Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, Kanashiro M, Watanabe J, Yoshikawa D, et al. Impact of plaque burden in the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound on cardiovascular events in a Japanese population undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;109:352- 8.
36. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001;103:604–16.
37. de la Torre Hernandez JM, Hernández Hernandez F, Alfonso F, Rumoroso JR, Lopez-Palop R, Sadaba M, et al.. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicentre LITRO study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):351–8.
38. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178–81.
39. Barlis P, Gonzalo N, Mario C, Prati F, Buellfeld L, Rieber J, et al. A multicentre evaluation of the safety of intracoronary optical coherence tomography. *EuroIntervention.* 2009;5(1):90–95.
40. Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, et al. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(2):202–206.
41. Imola F, Mallus MT, Ramazzotti V, Manzoli A, Pappalardo A, Di Giorgio A, et al. Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention, *EuroIntervention.* 2010;6:575–81.
42. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, et al. Expert's OCT Review Document. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2010;31(4):401-15.
43. Mizukoshi M, Imanishi, Tanaka A, Kubo T, Liu Y, Takarada S, et al. Clinical classification and plaque morphology determined by optical coherence tomography in unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology.* 2010;106(3):323–328.

44. Uemura S¹, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung JH, Nakagawa H, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J*. 2012;33:78–85.
45. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005;111:1551–5.
46. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, et al. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Eur Heart J*. 2009;30:1348–55.
47. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113–9.
48. Matsumoto D, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2007;28:961–7.
49. Sawada T, Shite J, Shinke T, Tanino Y, Ogasawara D, Kawamori H, et al. Very late thrombosis of sirolimus-eluting stent due to late malapposition: serial observations with optical coherence tomography. *J Cardiol*. 2008;52:290–5.
50. Parodi G, Maehara A, Giuliani G, Kubo T. Optical coherence tomography in unprotected left main coronary artery stenting. *EuroIntervention*. 2010;6:94-99.
51. Fujino Y, Bezerra HG, Attizzani GF, Wang W, Yamamoto H, Chamié D, et al. Frequency-domain optical coherence assessment of unprotected left main coronary artery disease—a comparison with intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(3) E173–E183.
52. Burzotta F, Dato I, Trani C, Pirozzolo G, De Maria GL, Porto, et al. Frequency-domain optical coherence tomography to assess non-ostial left main coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2015;10(9):e1–e8.
53. Dato I, Burzotta F, Trani C, Romano A, Paraggio L, Aurigemma C, et al. Optical coherence tomography guidance for the management of angiographically intermediate left main bifurcation lesions: Early clinical experience. *International Journal of Cardiology*.

54. Kubo T, Akasaka T, Shite J, Suzuki t, Uemura S, Yu B, et al. OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study. *J Am Coll Cardiol*, 2013;6(10):1095–104.