

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ- ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ
ΜΕΤΑΞΥ ΥΓΙΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΓΝΩΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ
ΝΟΣΟ ΜΕΤΡΟΥΜΕΝΗ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΜΕΤΡΙΑ
ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΓΚΑΝΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

**ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2018**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακού Φοιτήτριας Γκανά Χριστίνας

Εξεταστική Επιτροπή

- Κωνσταντίνος Τούτουζας....., Επιβλέπων
- Ελένη Κυρίση.....
- Δημήτρης Τούσουλης.....

Η τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών (συνεδρίαση της) για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας Γκανά Χριστίνας, συνεδρίασε σήμερα // .

Η επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας Γκανά Χριστίνας με τίτλο: **«Σύγκριση φλεγμονής καρωτίδων, μετρούμενη με ακτινομετρία μικροκυμάτων, μεταξύ υγείων και ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο** », είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψει το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή 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

- Κωνσταντίνος Τούτουζας, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Ελένη Κυρίση (Υπογραφή) _____
- Δημήτρης Τούσουλης (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την εκπλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θεωρώ χρέος μου να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την απέραντη ευγνωμοσύνη μου στον αναπληρωτή καθηγητή καρδιολογίας κύριο Κωνσταντίνο Τούτουζα για την δυνατότητα που μου παρείχε να εργάζομαι στην της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών.

Ευχαριστώ θερμά την κ. Ελένη Κυρίτση Καθηγήτρια Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για την υπομονή, τις συμβουλές της και τη συνεργασία που είχαμε σε όλα τα στάδια της παρούσας μελέτης.

Αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά όλους τους συνεργάτες της Α' Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου, και ιδιαίτερα τον κύριο Γεώργιο Μπενέτο για την ανεκτίμητη βοήθειά του.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον κύριο Αντώνιο Μαστροκωστόπουλο, καρδιολόγο της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών για την πολύτιμη βοήθειά του και τις συμβουλές του .

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
ΝΟΣΟΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ	9
Ανατομία καρωτίδων.....	9
Παθοφυσιολογία της Αθηρωματικής Νόσου Καρωτίδων	10
Επιδημιολογικά στοιχεία	13
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ -ΔΟΜΙΚΑΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	15
Υπερηχογράφημα.....	16
Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα	18
Διακρανιακό Doppler	19
Μαγνητική Αγγειογραφία.....	19
Πολυεπίπεδη Αξονική Τομογραφία-Αγγειογραφία	21
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ – ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	23
Υπερηχογράφημα αντίθεσης (CEUS).....	23
SPECT-PET scan	25
Ακτινομετρία Μικροκυμάτων	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	33
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	31
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	32
Δείγμα της μελέτης.....	34
Κριτήρια επιλογής του δείγματος	35
Μεθοδολογία.....	35
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	34
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	38
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	39
Περιγραφικοί και στατιστικοί πίνακες	41
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	44
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	46
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	47
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	48
ABSTRACT	50

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....52

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηρωματική νόσος συνιστά την κυριότερη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο. Τα σημαντικότερα κλινικά επακόλουθά της, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) συνιστούν σημαντικά αίτια νοσηρότητας και θνητότητας. Μάλιστα τα ΟΣΣ αποτελούν το συχνότερο αίτιο αιφνίδιου θανάτου. Τα περισσότερα περιστατικά των ΑΕΕ είναι ισχαιμικής αιτιολογίας (80-85%), ενώ η αθηρωματική νόσος των καρωτίδων ενοχοποιείται για το 20-40% αυτών¹.

Η νόσος δεν γίνεται εγκαίρως αντιληπτή καθώς τα συμπτώματα και τα σημεία της εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο ενώ οι περισσότεροι πάσχοντες δεν παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις για χρόνια. Σύμφωνα με έρευνες αναδεικνύεται ότι συχνά η αθηρωματική νόσος στα στεφανιαία αγγεία συνυπάρχει με αθηρωματική νόσο και στις καρωτίδες ωστόσο τα ποσοστιαία αποτελέσματα ποικίλουν. Έτσι ενώ στη μελέτη Καλλικάζαρου και συνεργατών του το 73% των ασθενών με στεφανιαία νόσο εμφάνιζαν ταυτόχρονα και αθηρωματική νόσο καρωτίδων². Στη μελέτη REACH το ανάλογο ποσοστό κυμάνθηκε στο 10 %³.

Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), εξαιτίας της προγνωστικής αξίας της αθηρωματικής νόσου καρωτίδων για την φανέρωση περιεγχειρητικού ΑΕΕ, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση. Έτσι, ο επιπολασμός της καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου για στενώσεις $\geq 50\%$ σε αυτούς τους ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 10,3 και 22,3%, ενώ σοβαρότερες στενώσεις ($\geq 80\%$) εμφανίζονται σε ποσοστό 4-10%. Αμφοτερόπλευρη καρωτιδική νόσος ($>50\%$) αντιστοιχεί στο 3% των ασθενών αυτής της ομάδας⁴.

Είναι ξεκάθαρο ότι η ηλικία και η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία πολλαπλασιάζουν τον επιπολασμό του συστηματικού αυτού νοσήματος³. Παρά τις προσπάθειες, η έννοια της φλεγμονής στην αθηρωμάτωση έχει μελετηθεί ως επί το πλείστον στις στεφανιαίες αρτηρίες^{2,5} ενώ τα αποτελέσματα που αφορούν στα καρωτιδικά λειτουργικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται λιγιστά και αλληλοαναιρούμενα^{6,7}.

Η ψηφιακή αγγειογραφία, το υπερηχογράφημα, η αξονική και μαγνητική τομογραφία, αποτελούν τις διαδεδομένες μεθόδους εκτίμησης των αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων. Επίσης μοριακές μέθοδοι, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και το υπερηχογράφημα αντίθεσης, αρχίζουν να εφαρμόζονται στο πεδίο της έρευνας, επιτρέποντας την ανίχνευση της φλεγμονής στις αθηρωματικές πλάκες σε επίπεδο μορίων. Η ακτινομετρία μικροκυμάτων (MWR) συνιστά μία μη επεμβατική μέθοδο γρήγορης μέτρησης της θερμοκρασίας των εσωτερικών ιστών αντανακλώντας το βαθμό φλεγμονής. Η μέθοδος αρχίζει να εφαρμόζεται στις ανθρώπινες καρωτίδες για την αξιολόγηση της αθηρωμάτωσης⁸.

Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθεί η φλεγμονή καρωτίδων, μετρούμενη με ακτινομετρία μικροκυμάτων, μεταξύ υγείων και ασθενών με γνωστή Στεφανιαία Νόσο και να συσχετιστεί με τα αντίστοιχα υπερηχογραφικά ευρήματα.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό και ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται εκτενής αναφορά στην Αθηρωματική Νόσο των καρωτίδων καθώς και τις μη επεμβατικές μεθόδους ανίχνευσής της.

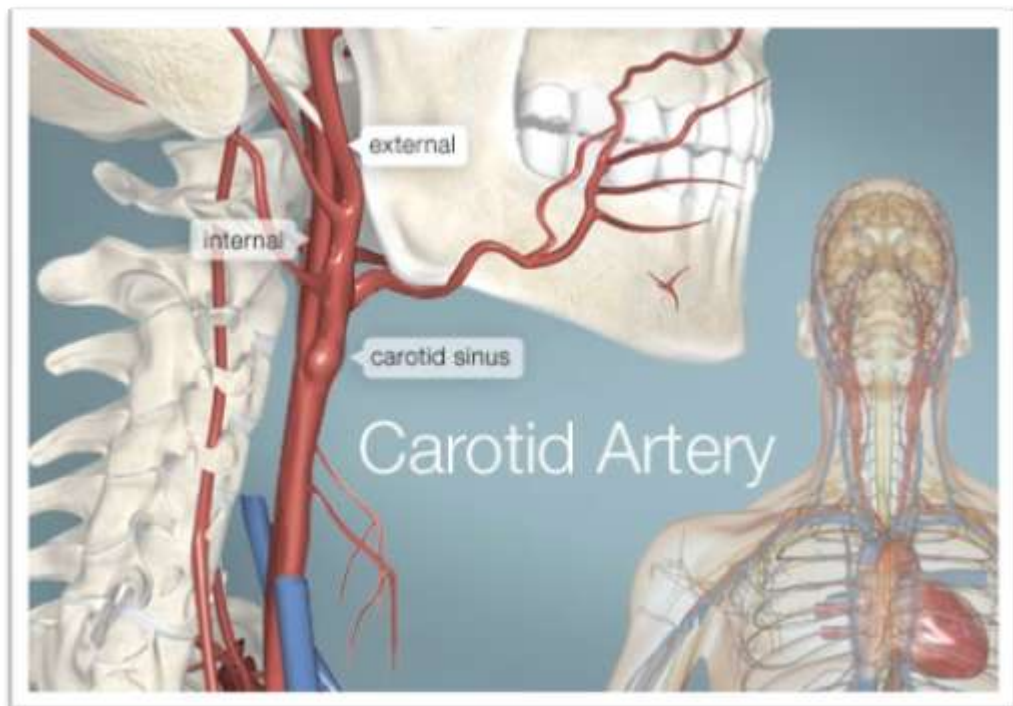
Στο ειδικό μέρος αναφέρονται ο σκοπός της παρούσας εργασίας, το δείγμα της μελέτης, η μεθοδολογία, η στατιστική ανάλυση, η συζήτηση των αποτελεσμάτων, καθώς και τα συμπεράσματα αυτής. Επίσης παρατίθενται η περίληψη της εργασίας στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΝΟΣΟΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ

Ανατομία Καρωτίδων

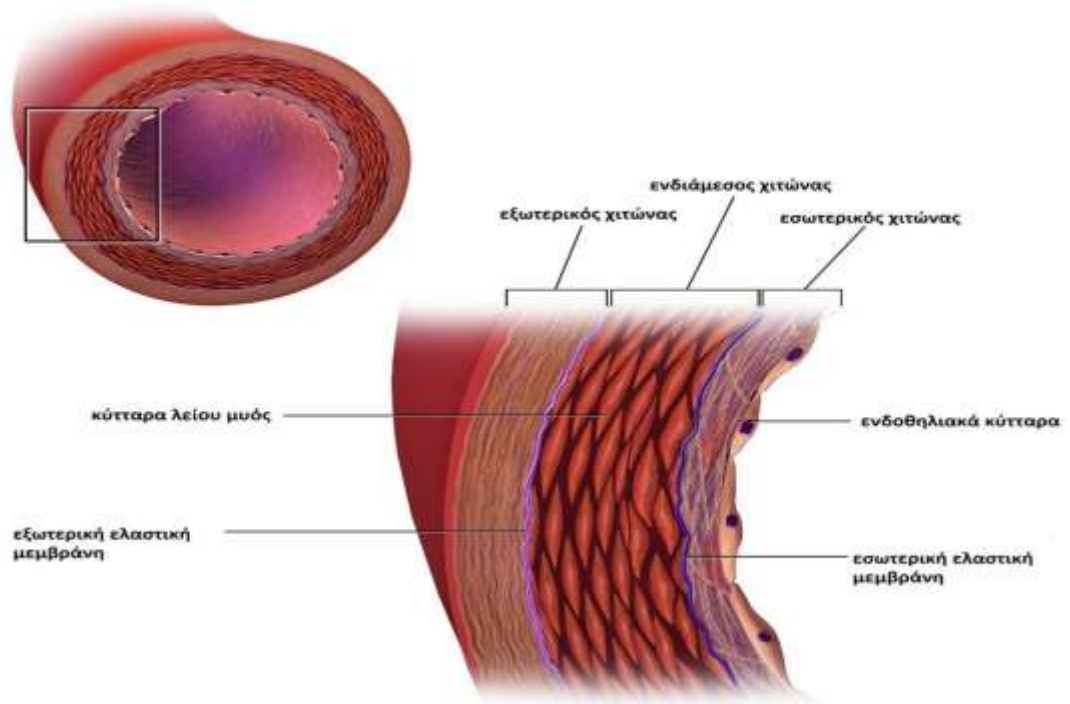
Οι καρωτίδες είναι τα κύρια αιμοφόρα αγγεία που παρέχουν οξυγονωμένο αίμα στον εγκέφαλο και βρίσκονται εκατέρωθεν του τραχήλου. Διαχωρίζονται σε δεξιά και αριστερή καρωτίδα. Κάθε κοινή καρωτίδα διακλαδώνεται στην έσω και την έξω κατά προσέγγιση στο επίπεδο του τέταρτου αυχενικού σπονδύλου, κοντά στο άνω χείλος του θυρεοειδούς χόνδρου και πριν το διχασμό σχηματίζει μια διευρυμένη περιοχή γνωστή ως καρωτιδικός κόλπος (εικόνα 1). Στους ενήλικες οι έσω και έξω καρωτίδες είναι ισομεγέθεις⁹. Η έσω καρωτίδα ακολουθεί μια πιο εσωτερική διαδρομή παρέχοντας αιμάτωση στο πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου, στους οφθαλμούς στο μέτωπο και στη μύτη ενώ η έξω καρωτίδα βρίσκεται πιο κοντά στην επιφάνεια και στέλνει πολυάριθμα κλαδιά που τροφοδοτούν το πρόσωπο και την κεφαλή¹⁰.



Εικόνα 1. Έσω(internal) και Έξω(external) καρωτίδα⁹

Το καρωτιδικό τοίχωμα συγκροτείται από τρεις χιτώνες, τον εξωτερικό (tunica adventitia) που αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό και κολλαγόνο, τον ενδιάμεσο (tunica media) που αποτελείται από ελαστικές ίνες και λεία μυϊκά κύτταρα, και τον εσωτερικό χιτώνα (tunica intima) που απαρτίζεται από μια

στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων και από μία ελαστική μεμβράνη (internal elastic lamina) (εικόνα 2). Το πάχος του εσωτερικού χιτώνα είναι σημαντικά μικρότερο σε σχέση με τους δυο παραπάνω^{11,12}.



Εικόνα 2. Αναπαράσταση δομής και σύστασης του αρτηριακού τοιχώματος¹³

Παθοφυσιολογία της Αθηρωματικής Νόσου Καρωτίδων

Οι αρτηρίες φυσιολογικά είναι λείες εσωτερικά, αλλά προϊόντος του χρόνου η συσσώρευση λιπιδίων, κυτταρικών αποβλήτων, ασβεστίου και ινωδών στοιχείων οδηγούν στην πάχυνση και την αλλοίωση του ενδοθηλίου τους. Κατ' αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται η αθηρωματική πλάκα, της οποίας η συνεχόμενη αύξηση έχει σαν αποτέλεσμα τη στένωση της αρτηρίας και τη μείωση της ελαστικότητάς της^{11,14}.

Βάσει βαρύτητας, οι αθηρωματικές πλάκες χωρίζονται σε έξι τύπους από I έως VI. Οι πρόωρες βλάβες (τύπου I) περιλαμβάνουν άφθονη αθηρογόνο λιποπρωτεΐνη και αύξηση της συσσώρευσης μακροφάγων στο εσωτερικό τοίχωμα των αρτηριών. Εξελίσσονται σε βλάβες(τύπου II) με εναπόθεση αφρωδών κυττάρων σε μορφή στοιβάδων. Οι αλλοιώσεις τύπου III προκύπτουν από την

εναπόθεση και συσσώρευση επιπλέον λιπιδίων στο εσωτερικό που δημιουργούν διατάραξη στην ακολουθία των λείων μυϊκών κυττάρων του έσω χιτώνα. Όσον αφορά στην πλάκα τύπου IV καλούμενη και ως «αθήρωμα», βασικό χαρακτηριστικό γνώρισμα αποτελεί η ύπαρξη «λιπώδους πυρήνα», ο οποίος αυξάνεται ταχέως. Τέλος, αθηρωματικές αλλοιώσεις τύπου V καλούνται οι βλάβες στις οποίες επέρχεται σχηματισμός ινώδους ιστού. Ο νέος αυτός ιστός ενδέχεται να αποτελεί μέρος μιας βλάβης με λιπώδη πυρήνα, όπου ενδέχεται να εκδηλωθεί και ως «ινώδες αθήρωμα» ή «ινοαθήρωμα» ή τύπου Va βλάβη. Οι τύπου V βλάβες στις οποίες έχουν ασβεστωθεί ο λιπώδης πυρήνας ή άλλα μέρη της βλάβης αποκαλούνται τύπου Vb. Βλάβες τύπου Vc είναι οι βλάβες, στις οποίες δεν υφίσταται λιπώδης πυρήνας ή άλλα λιπίδια εν γένει. Οι βλάβες τύπου Vc προξενούν στενώσεις οι οποίες είναι πιο μεγάλες από τις στενώσεις που προξενούν οι τύπου IV βλάβες και φέρουν διάφορα μεγέθη. Οι τύπου V βλάβες ενδέχεται να επιφέρουν την ανάπτυξη ρήξεων, αιματωμάτων ή και θρόμβων. χαρακτηρίζονται από την παρουσία ινώδους ιστού. Αν παρουσιαστεί ρήξη ή θρόμβος στις πλάκες τύπου IV και V τότε χαρακτηρίζονται ως τύπου VI δηλαδή περίπλοκη αθηρωματική αλλοίωση (Πίνακας 1)¹⁵.

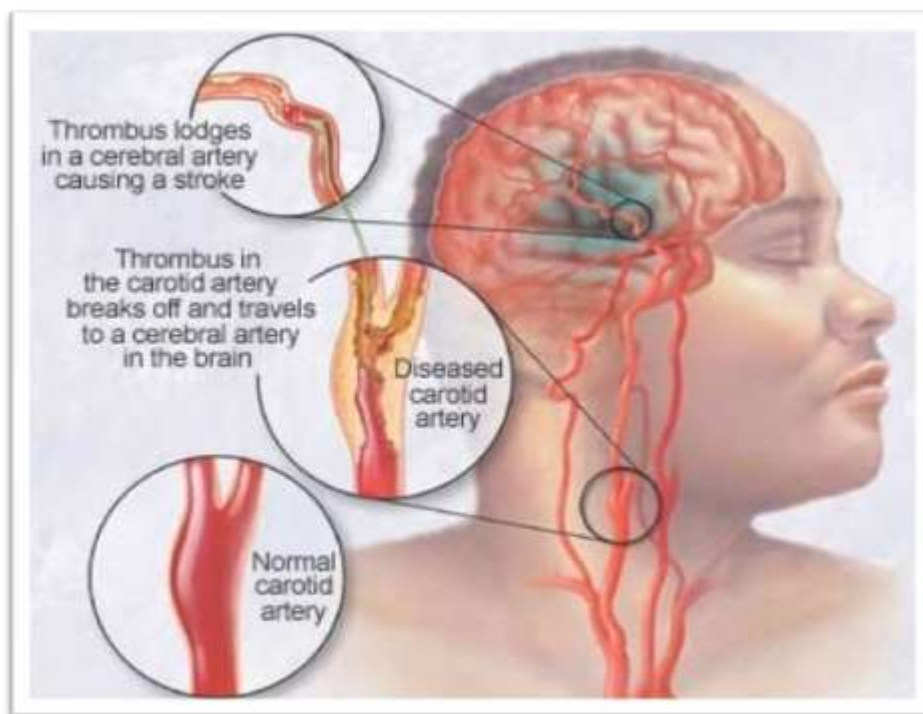
Πίνακας 1 Τύποι Αθηροσκληρωτικών Πλακών Σύμφωνα με την Επιτροπή για τις Αγγειακές Βλάβες του Συμβουλίου για την Αρτηριοσκλήρωση¹⁵

ΤΥΠΟΣ ΠΛΑΚΑΣ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΠΛΑΚΑΣ
I «Λιπώδεις Γραμμώσεις»	Πάχυνση του έσω χιτώνα, μακροφάγα, μεμονωμένα αφρώδη κύτταρα
II	Ενδοκυττάρια αφομοίωση λίπους από τα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα
III	Όπως παραπάνω και επιπλέον εναπόθεση εξωκυττάρια λίπους και συνδετικού ιστού
IV «Αθήρωμα»	Μεγάλος εξωκυττάριας λιπώδης πυρήνας στον έσω χιτώνα, διήθηση από μακροφάγα, αφρώδη κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα
Va	Αθήρωμα με ινώδη(εις) στοιβάδα(ες)
Vb	Αθήρωμα με εκτεταμένη ασβέστωση στον λιπώδη πυρήνα ή σε άλλο σημείο της βλάβης
Vc	Ινώδες αθήρωμα ή οργανωμένος τοιχωματικός θρόμβος με ελάχιστο ή καθόλου λιπώδη πυρήνα
VI «Επιπλεγμένες Βλάβες»	Ρήξη βλάβης τύπου IV ή V με ενδοτοιχωματική αιμορραγία και/ή υπερκείμενο θρόμβο

Η παρουσία αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες μπορεί να επιφέρει διαταραχές στην ομαλή κυκλοφορία του αίματος και στη τροφοδότηση του εγκεφάλου¹⁰(Εικόνα

3). Τα τμήματα της αρτηρίας στα οποία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας, χαρακτηρίζονται από ανομοιομορφία έντασης και διεύθυνσης των μηχανικών καταπονήσεων που δέχονται. Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση πλάκας έχει, επίσης, η διατμητική τάση που προκαλεί η αιματική ροή¹⁶. Συνεπώς, στο σημείο διαχωρισμού ο κίνδυνος δημιουργίας πλάκας είναι ιδιαίτερα αυξημένος λόγω της αρχιτεκτονικής του, ωστόσο σπάνια δίνει συμπτώματα.

Η συμπτωματική καρωτιδική στένωση παρουσιάζεται πιο σοβαρή εντός 2cm από τη διακλάδωση της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας με συμμετοχή κυρίως του οπίσθιου τοιχώματος του αγγείου. Η πλάκα διεισδύει στο τοίχωμα του αγγείου και συχνά εκτείνεται ουραία στην κοινή καρωτιδική αρτηρία. Ανεξαρτήτως θέσης οι πλάκες της καρωτίδας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όπως έδειξε μια μελέτη παρατήρησης σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες¹⁷ και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας όπως έδειξε μια μελέτη παρατήρησης σε άνδρες¹⁸.



Εικόνα 3. Φραγή Καρωτίδων⁹

Ο βαθμός στένωσης της καρωτίδας επιτείνεται όταν στην ήδη μειωμένη διάμετρό του αγγείου λόγω της αθηρωματικής πλάκας, αναπτυσσόμενοι θρόμβοι επικάθονται στο αθήρωμα. Κατά συνέπεια η ανεπαρκής τροφοδότηση του

εγκεφάλου με αίμα, είτε λόγω εμβολής από θρόμβο είτε λόγω της στένωσης οδηγεί στην εκδήλωση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου¹⁹.

Μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν επιδείξει την σημασία της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και του ευάλωτου ασθενούς. Παρακάτω συνοψίζονται συγκεκριμένα κριτήρια που έχουν προταθεί για το χαρακτηρισμό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας²⁰ (πίνακας 2). Τελικά ένα μικρό ποσοστό αθηρωματικών πλακών τελικά ρήγνυνται και ακόμα ένα πιο μικρό αποτελούν κλινικό σύνδρομο²¹. Μεγαλύτερη πιθανότητα ρήξης, έχουν οι ασταθείς ή ευάλωτες πλάκες (unstable or vulnerable), που αποτελούνται από υψηλά ποσοστά λιπιδίων. Αντίθετα, οι πλάκες με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου είναι πιο σταθερές (stable) και παρουσιάζουν χαμηλή πιθανότητα ρήξης^{20,21}.

Πίνακας 2. Κριτήρια Ευάλωτης Αθηρωματικής πλάκας²⁰.

Μείζονα κριτήρια	Ελάσσονα κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ενεργός Φλεγμονή (δήθηση από μονοκύτταρα/μακροφάγα και ενίοτε Τ-λεμφοκύτταρα) ▪ Λεπτή Κάψα με Μεγάλο Λιπώδη Πυρήνα. ▪ Διάβρωση του Ενδοθηλίου με Επιφανειακή Συσσώρευση Αιμοπεταλίων. ▪ Σχισμή στην Αθηρωματική Πλάκα Στένωση > 90% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Επιδερμική Εναπόθεση Ασβεστίου. ▪ Λαμπερό Κίτρινο Χρώμα. ▪ Αιμορραγία εσωτερικά της πλάκας. ▪ Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία. ▪ Θετική Αναδιαμόρφωση

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η καρωτιδική νόσος αποτελεί μία ευρέως διαδεδομένη ασθένεια η οποία προκαλείται κατά κύριο λόγο από την αθηροσκλήρωση. Η αθηρωματική νόσος είναι μια εκφυλιστική νόσος με μακρύ χρόνο ωρίμανσης. Οι θρομβωτικές της επιδεινώσεις όμως, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια παρουσιάζονται απότομα και συνιστούν μείζων πρόβλημα δημόσιας υγείας. Άλλες αιτίες της καρωτιδικής νόσου είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν την ινομυϊκή δυσπλασία, το διαχωρισμό, το τραύμα, την αρτηρίτιδα Takayasu και την ακτινική αγγειίτιδα²².

Ο υπό έλεγχο πληθυσμός, το ερευνητικό εργαλείο και τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια καθορίζουν την επίπτωση της στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας. Στη μελέτη Framingham, η στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας (βάση

υπερηχογραφήματος με όριο το 50%) ήταν 7% στις γυναίκες και 9% στους άνδρες²³. Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος μεταξύ των ατόμων υψηλού κινδύνου για αθηροσκλήρωση (11%), όσων έχουν υποκείμενη καρδιακή νόσο (18%), καθώς και εκείνων που παρουσιάζονται με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο (60%)¹. Είναι πασιφανές ότι η ηλικία και η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου αθηρωματικής νόσου αυξάνουν τον επιπολασμό της ασθένειας.

Οι στενωτικές βλάβες των καρωτίδων δεν γίνονται αντιληπτές, καθώς δεν προκαλούν συγκεκριμένα συμπτώματα. Για τον λόγο αυτό, επιβάλλεται η τακτική επίσκεψη στο γιατρό για κλινική και υπερηχογραφική εξέταση. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι περίπου 5-10% του πληθυσμού άνω των 65 ετών έχει ασυμπτωματική νόσο της καρωτίδας και μάλιστα με στενώσεις πάνω από 50%^{24,25}. Άτομα υψηλού κινδύνου όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς κυρίως άνδρες (>60 ετών), οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, οι ασθενείς με καρδιακή και αγγειακή νόσο, οι ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού λιπιδίων (υπερχοληστερολαιμία) και τέλος οι καπνιστές παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νόσου καρωτίδων^{26,27}.

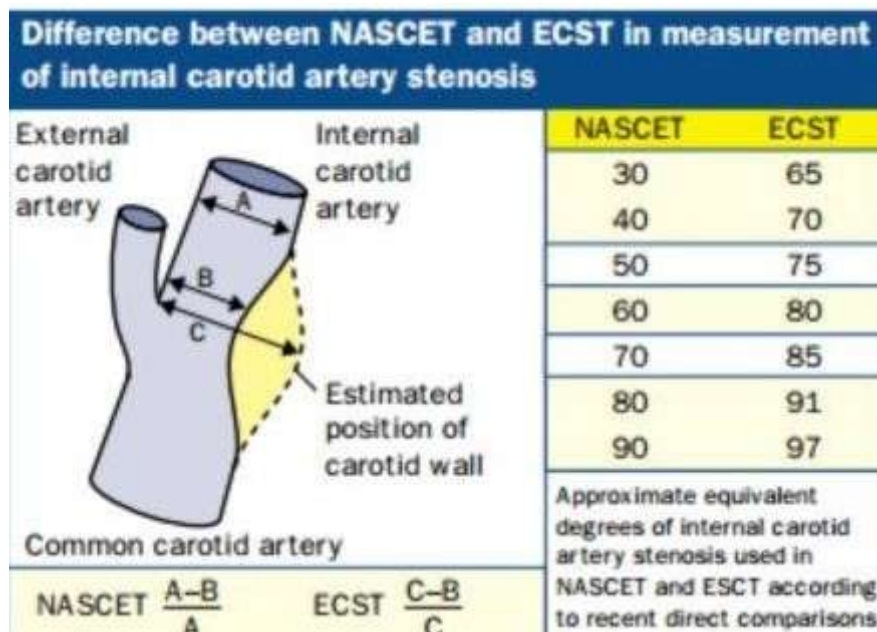
Η στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας είναι μία βασική αιτία πρόκλησης του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με υψηλό ποσοστό της νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ, με περισσότερους από 143.579 ανθρώπους να πεθαίνουν ετησίως^{18,28}. Αποτελεί επί πλέον την κύρια αιτία σοβαρής αναπηρίας. Σε ετήσια βάση περίπου 795.000 άνθρωποι εκδηλώνουν εγκεφαλικό επεισόδιο. Στο 15-20% των περιπτώσεων εκτιμάται ότι η αιτία βρίσκεται στην αποφρακτική νόσο της καρωτιδικής αρτηρίας, με σχεδόν το 80% από αυτά τα περιστατικά να εκδηλώνονται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενο γνωστό ιστορικό²⁹.

Στην Ελλάδα το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συνιστά μία από τις κύριες αιτίες θανάτου μεταξύ ενηλίκων μετά το έμφραγμα και τον καρκίνο³⁰⁻³². Τα ελληνικά νοσοκομεία ετησίως νοσηλεύουν χιλιάδες ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αναδεικνύοντάς το σε δριμύ ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα. Αναμένεται ότι ο συνεχής αυξανόμενος αριθμός ηλικιωμένων θα συντηρεί το πρόβλημα αυτό από πλευράς πρόληψης και αντιμετώπισης σε προτεραιότητα.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ – ΔΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Για τη μη-επεμβατική εκτίμηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών και το βαθμό στένωσης των καρωτίδων χρησιμοποιούνται τα εξής διαγνωστικά εργαλεία: το υπερηχογράφημα η μαγνητική αγγειογραφία και η πολυεπίπεδη αξονική τομογραφία^{33,34}.

Ο υπολογισμός του βαθμού στένωσης των καρωτίδων με απευθείας μετρήσεις γίνεται με τρεις μεθόδους: NASCET, ECST ΚΑΙ CC. Ενώ και οι τρεις σχεδιάστηκαν αρχικά για χρήση στη συμβατική αγγειογραφία, αυτές οι μέθοδοι δύνανται να χρησιμοποιηθούν και στις υπόλοιπες τεχνικές (Εικόνα 4)



Εικόνα 4: Μέθοδοι εκτίμησης του βαθμού καρωτιδικής στένωσης κατά NASCET, ECST και CC³⁵.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη NASCET μετρά τη διάμετρο του υπολειμματικού αυλού στο πιο στενό τμήμα του αγγείου και τη συγκρίνει με τη διάμετρο του αυλού στο άπω τμήμα της καρωτίδας³⁶.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ECST μετρά τη διάμετρο του αυλού στο πιο στενό τμήμα του αγγείου και τη συγκρίνει με την εκτιμώμενη πιθανή αρχική διάμετρο στη θέση της μέγιστης στένωσης³⁷.

Η μέθοδος της κοινής καρωτίδας (CC) μετρά τη διάμετρο του υπολειμματικού αυλού στο πιο στενό τμήμα του αγγείου και τη συγκρίνει με τη διάμετρο του αυλού στο εγγύς τμήμα της κοινής καρωτίδας³⁸.

Η μέγιστη στένωση είναι γενικά στον καρωτιδικό βολβό, ένα ευρύτερο τμήμα της καρωτίδας. Ως αποτέλεσμα, ο βαθμός της στένωσης υπερεκτιμάται με τις μεθόδους ECST ή CC σε σχέση με τη μέθοδο NASCET. Παρά τις διαφορές αυτές, τα αποτελέσματα των τριών μεθόδων έχουν μια σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ τους και παρέχουν δεδομένα παρόμοιας προγνωστικής αξίας^{38,39}.

Υπερηχογράφημα

Η υπερηχογραφία αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό εργαλείο για την άμεση απεικόνιση των καρωτίδων. Τα εξαχθέντα στοιχεία από την απεικόνιση της αρτηριοσκληρωτικής καρωτίδας περιλαμβάνουν το βαθμό στένωσης, την ταχύτητα ροής του αίματος, τη συνολική επιφάνεια και τον όγκο της αθηρωματικής πλάκας, τη μεταβολή της διαμέτρου του αγγείου, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness) και κάποια στοιχεία που σχετίζονται με τη σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας⁴⁰. Η μέτρηση αυτών των παραμέτρων έχει σημαίνουσα θέση για την εκτίμηση του κινδύνου και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης.

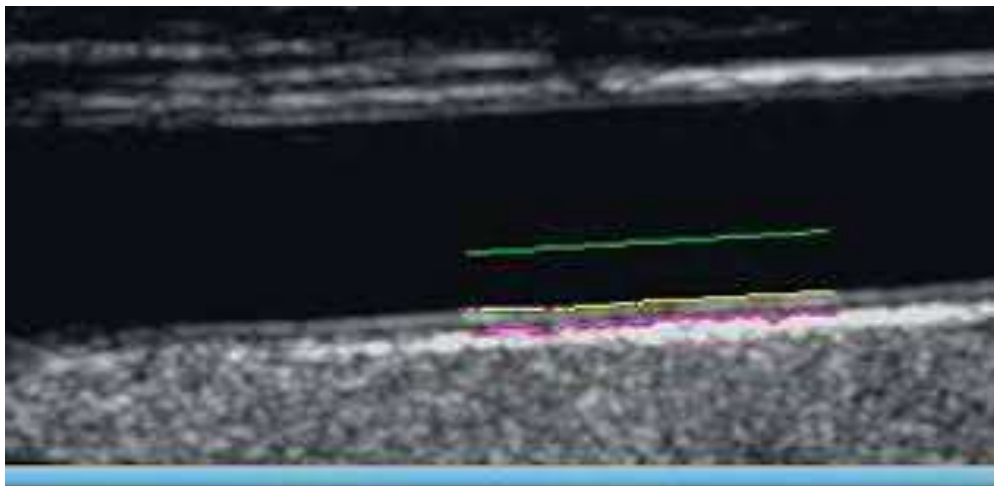
Η χρήση της υπερηχογραφίας στην απεικόνιση των οργάνων στηρίζεται στην μέτρηση της αντήχησης ενός μέσου όταν εξαπολύουμε ένα ακουστικό κύμα. Στην απεικόνιση παλμικής αντήχησης εκπέμπεται ένας ηχητικός παλμός, που καθώς εισέρχεται στο ανθρώπινο σώμα κάθε φορά που συναντά δομές με διαφορετική ακουστική εμπέδηση ανακλάται μερικώς⁴¹.

Εκτίμηση του βαθμού στένωσης: Η απλή υπερηχογραφία καρωτίδων (Carotid Duplex Ultrasound-CDUS) χρησιμοποιεί υπερηχογράφημα b-mode και Doppler για να ανιχνεύσει τοπικές αυξήσεις της ταχύτητας της αιματικής ροής, που είναι ενδεικτικές υψηλού βαθμού στένωσης. Οι υπερηχογραφικοί δείκτες Doppler που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι: η μέγιστη συστολική ταχύτητα (PSV-PeakSystolicVelocity), η τελοδιαστολική ταχύτητα (EndDiastolicVelocity-EDV) και ο λόγος μέγιστη συστολική ταχύτητας της έσω καρωτίδας προς τη συστολική ταχύτητα της κοινής καρωτίδας. Η μέθοδος γίνεται αποτελεσματικότερη με την εφαρμογή υπερηχογραφίας έγχρωμης ροής⁴².

Σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας: Συγκρινόμενο με τη μαγνητική τομογραφία, το υπερηχογράφημα καρωτίδων έχει μικρή χρησιμότητα όσο αφορά στις πληροφορίες που παρέχει σχετικά με τη σύνθεση της πλάκας και την ενδοπλακική αιμορραγία, παράγοντες που έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμβολής και την πρόγνωση^{43,44}. Εν τούτοις μια μετα-ανάλυση επτά ερευνών ανέδειξε ότι οι ηχογενείς πλάκες σε σύγκριση με τις υπερηχογενείς πλάκες συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ομόπλευρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλους τους βαθμούς της καρωτιδικής στένωσης (σχετικός κίνδυνος 2,3, 95% CI:1.6-3.4)⁴⁵.

Εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness-IMT): Η υπερηχογραφία των καρωτίδων μέσω της αξιολόγησης του πάχους του IMT έχει θέση και στην πρωτογενή πρόληψη, αφού το IMT συγκροτεί καθιερωμένο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, του οποίου η αξιολόγηση βοηθάει στην εξέλιξη των καθιερωμένων μοντέλων πρόγνωσης καρδιαγγειακών συμβάντων⁴⁶⁻⁴⁸.

Η μέθοδος εκτίμησης του IMT είναι απλή. Με βάση ειδικά δημοσιευμένες οδηγίες, η μέτρηση του πάχους του IMT πραγματοποιείται στο άπω τοίχωμα της κοινής καρωτίδας στα τελευταία 10mm και σε περιοχή χωρίς αθηρωματική πλάκα (εικόνα 5)⁴⁹.



Εικόνα 5: Μέθοδος εκτίμησης του IMT⁴⁹

Το CDUS είναι μια αναίμακτη, ακίνδυνη και όχι κοστοβόρα τεχνική για την εκτίμηση των καρωτίδων, με ευαισθησία που κυμαίνεται από 81 έως 98% και ειδικότητα 82 έως 89% στην εντόπιση σοβαρής στένωσης της έσω καρωτίδας.

Ωστόσο με τη CDUS υπάρχει πιθανότητα να μην υπάρξει σωστή αξιολόγηση των οριακών υπολειμματικών αυλών με μικρές ροές⁵⁰. Εξάλλου αρκετές έρευνες καταδεικνύουν ότι το CDUS τείνει να υπερεκτιμά τον βαθμό της στένωσης⁵¹.

Το CDUS αν και δεν είναι το ίδιο ακριβές στον προσδιορισμό στενώσεων <50%, αυτό ουσιαστικά δεν έχει κάποια κλινική επίπτωση μιας και σπάνια ενδείκνυται παρέμβαση σε τέτοιες περιπτώσεις. Μπορεί επίσης να είναι λιγότερο ακριβές στον προσδιορισμό στενώσεων μεταξύ 50% και 69% σε σύγκριση με $\geq 70\%$ ⁵².

Η σωματική διάπλαση του ασθενούς, οι έντονα ελικωμένες αρτηρίες και η ύπαρξη έντονης ασβέστωσης στις καρωτίδες, επηρεάζουν την ποιότητα απεικόνισης με CDUS. Χρειάζεται εμπειρία και εξειδίκευση κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, τα ευρήματα της CDUS πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή σε ασθενείς με ετερόπλευρη απόφραξη της καρωτίδας για την αποφυγή υπερεκτίμησης ομόπλευρης καρωτιδικής στένωσης, δεδομένου ότι η μέγιστη συστολική ταχύτητα συχνά αυξάνεται με την παρουσία μιας αντίπλευρης καρωτιδικής απόφραξης⁵³. Ένα επιπλέον μειονέκτημα του CDUS είναι ότι παραμένει εφικτή η αξιολόγηση μόνο του αυχενικού τμήματος της έσω καρωτίδας. Τέλος είναι μία τεχνική που απαιτεί μεγάλη καμπύλη εκμάθησης. Αρκετή εκπαίδευση και εμπειρία απαιτείται από πλευράς εξεταστή για να αξιολογήσει σωστά τα ευρήματα.

Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα

Οι τεχνολογικές εξελίξεις καθιστούν δυνατή πλέον την χρήση του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος στην καρωτιδική νόσο. Η τρισδιάστατη αποτύπωση θα είχε τη δυνατότητα να είναι ωφέλιμη στη λεπτομερή αποτύπωση της επιφάνειας της αθηρωματικής πλάκας και, επομένως, τον εντοπισμό μιας πιθανής εξέγκωσης. Σε πρόσφατη έρευνα η τεχνική αυτή εντόπισε συχνότερα τις εξελκώσεις σε σχέση με το δυσδιάστατο υπερηχογράφημα (16,1 έναντι 6,5% αντίστοιχα)^{54,55}. Αφού η τρισδιάστατη υπερηχογραφία δύναται να αποτυπώσει όλες τις διαστάσεις της πλάκας, έχει χρησιμοποιηθεί σε ανάλογες ογκομετρικές μετρήσεις με ικανοποιητική επαναληψιμότητα της τάξεως του 94%⁵⁶. Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα παρότι θεωρείται εργαλείο που έχει πολλά να προσφέρει, εξακολουθεί να είναι σε ερευνητικό στάδιο καθώς οι αντίστοιχοι

ηχοβολείς βρίσκονται σε εξέλιξη και η τεχνική θεωρείται ότι απαιτεί πολύ χρόνο. Επιπλέον, δεν υπάρχουν αρκετές έρευνες που να πιστοποιούν τα αποτελέσματα της μεθόδου με ιστολογικά αποτελέσματα⁵⁷.

Διακρανιακό Doppler

Η διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία είναι μια φορητή, μη αιματηρή τεχνική αποτύπωσης των ενδοκράνιων αγγείων. Γενικώς, η αποτύπωση συντελείται με έναν ηχοβολέα που φέρει χαμηλές συχνότητες (2MHz) που επιτρέπει τη διείσδυση του σιγιάλου από τα οστά του κρανίου, χρησιμοποιώντας τόσο διακροταφικά όσο και διακογχικά ακουστικά παράθυρα. Ο πρωταρχικός ρόλος του διακρανιακού Doppler στην αποτύπωση της καρωτίδας είναι η εντόπιση εγκεφαλικών μικροεμβολικών σιγιάλων (cerebral microembolic signals-MESs)^{58,59}. Μελέτες καταδεικνύουν ότι υπάρχει συσχετισμός των MESs με την ασταθή αθηρωματική πλάκα της καρωτίδας. Αυτό ενισχύεται και από το ότι τα μικροεμβολικά σιγιάλα χάνονται μετά από την ενδαρτηρεκτομή⁶⁰. Η εντόπιση ακόμα και ενός MESs συνδέθηκε με 7,5 φορές πιο μεγάλο κίνδυνο για μελλοντικό επεισόδιο στους συμπτωματικούς ασθενείς και 13,4 φορές μεγαλύτερο στους ασυμπτωματικούς⁶¹. Εν αντιθέσει, η έλλειψη MESs συνδέεται με πολύ χαμηλό κίνδυνο για απώτερες εκδηλώσεις σε ασθενείς με ασυμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες⁶².

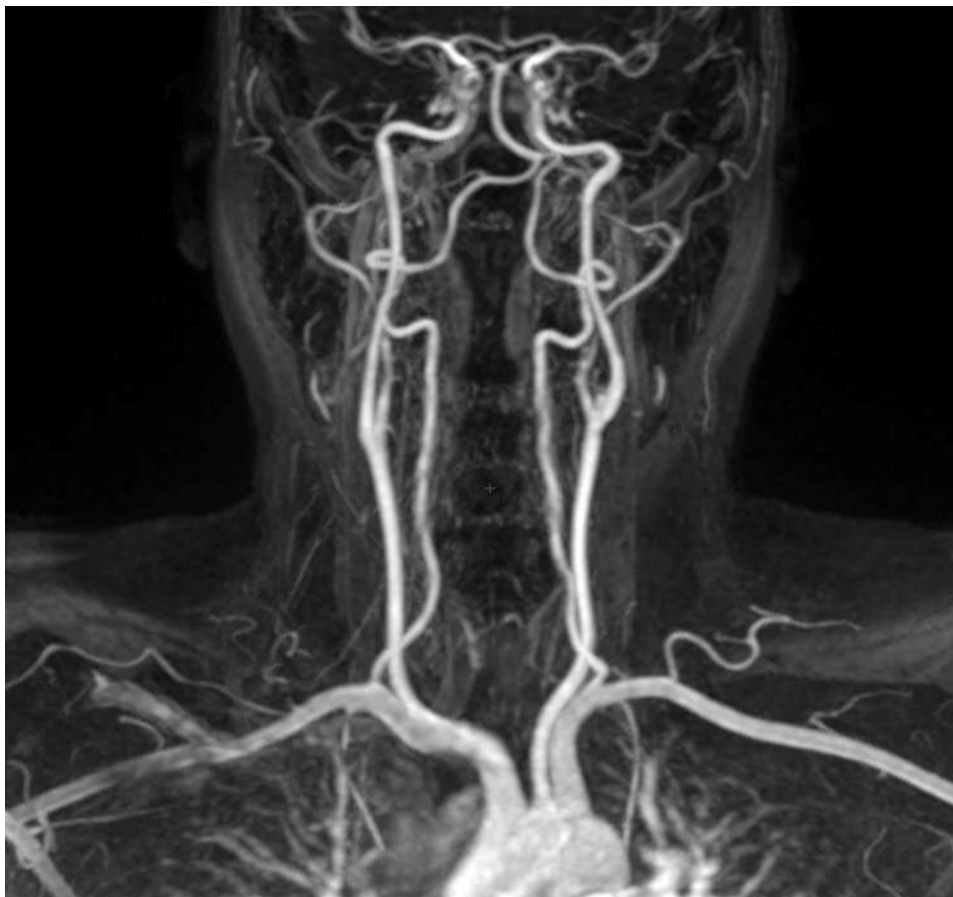
Το διακρανιακό Doppler είναι ιδιαίτερα χρειώδες και όταν συνδυάζεται με άλλες απεικονιστικές τεχνικές. Έρευνα ανέδειξε ότι ο συνδυασμός εμφάνισης υποηχογενούς αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα με εύρεση MESs στο διακρανιακό Doppler συσχετιζόταν με 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ασυμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες⁶³. Πρόσθετα με τα υπόλοιπα, ο συνδυασμός ύπαρξης νεοαγγείωσης σε υπερηχογράφημα αντίθεσης και MESs στο διακρανιακό Doppler εμφανίζεται σαν ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ⁶¹.

Μαγνητική Αγγειογραφία (Magnetic Resonance Angiography, MRA)

Η μαγνητική αγγειογραφία εφαρμόζεται για την αποτύπωση των αγγείων υπό την βοήθεια μαγνητικού τομογράφου (εικόνα 6). Η μαγνητική αγγειογραφία είναι μια διαγνωστική μέθοδο που μεταχειρίζεται συνδυασμό της τεχνολογίας του μαγνητικού συντονισμού (MRI) και ενός ενδοφλέβιου (IV) σκιαγραφικού για την

αποτύπωση του αγγειακού δικτύου. Στο μαγνητικό συντονισμό η αποτύπωση της ροής συνιστά μία από τις παραμέτρους που επηρεάζουν το σήμα και εκεί βασίζεται η μαγνητική αγγειογραφία (MRA), για να παρουσιάσει τα αιμοφόρα αγγεία ως υψηλής ή χαμηλής έντασης σήματος. Το γαδολίνιο εμφανίζει τα αιμοφόρα αγγεία αδιαφανή στη μαγνητική τομογραφία επιτρέποντας στον χειριστή να αξιολογήσει τα υπό απεικόνιση αγγεία. Κατά την εξέταση λαμβάνονται εικόνες των αγγείων σε διάφορες τομές⁶⁴. Οι τεχνικές της MRA που η χρήση τους είναι συχνότερη για την αξιολόγηση του εξωκρανιακού τμήματος των καρωτίδων διακρίνονται στα εξής ήδη: σε δύο είτε τριών διαστάσεων TOF (Time-of Flight) - MRA ή ενισχυόμενη με γαδολίνιο MRA (επίσης γνωστή ως αυξημένης αντίθεσης MRA ή CEMRA).

Είναι σημαντικός ο διαχωρισμός της αρτηριακής από την φλεβική ροή. Οι TOF (Time-Of-Flight) τεχνικές αποκλείουν το σήμα μαγνητικού συντονισμού της-σε αντίθετη κατεύθυνση- αιματικής ροής, όπως είναι στο φλεβικό δίκτυο. Έτσι ώστε να εξαλειφθεί η πιθανότητα σύγχυσης του φλεβικού με το αρτηριακό δίκτυο⁶⁰.



Εικόνα 6:MRA καρωτίδων⁶⁶

Η MRA δημιουργεί μια τρισδιάστατη εικόνα του διχασμού της καρωτίδας με καλή ευαισθησία για τον εντοπισμό υψηλού βαθμού στένωσης των καρωτίδων. Σε προηγούμενες έρευνες, η MRA εντοπίστηκε να υπερεκτιμά γενικά το ποσοστό^{44,67}.

Η TOF-MRA και η CEMRA ενώ είναι ακριβείς για τον προσδιορισμό υψηλού βαθμού στενώσεων, στις μετρίου βαθμού μειώνεται η ακρίβειά τους⁶⁸. Συγκριτικά με το duplex- υπέρηχο, η MRA παρουσιάζει λιγότερη εξάρτηση από το χειριστή. Ωστόσο, κοστίζει περισσότερο και απαιτεί περισσότερο χρόνο από το υπερηχογράφημα. Ενώ δεν είναι δυνατόν να γίνει εάν ο ασθενής δεν είναι αιμοδυναμικά σταθερός, δεν μπορεί να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση ή συντρέχουν λόγοι που δεν μπορεί να μπει στο εξεταστικό μηχάνημα: έχει κλειστοφοβία, βηματοδότη ή σιδηρομαγνητικά εμφυτεύματα⁴⁴.

Πολυεπίπεδη Αξονική Τομογραφία-Αγγειογραφία (Multidetector Computed Tomography-Angiography, MDCTA)

Η αξονική αγγειογραφία αποτελεί μια αξιόπιστη μέθοδο για τον υπολογισμό του βαθμού της στένωσης των καρωτίδων. Προσφέρει τη δυνατότητα μιας ανατομικής αποτύπωσης του αγγειακού δικτύου από το αορτικό τόξο μέχρι και τον κύκλο του Willis, των γειτονικών μαλακών μορίων και των οστικών δομών. Επίσης απεικονίζει τις αγγειακές επασβεστώσεις σε όλη τους την έκταση⁶⁹. Μια μετα-ανάλυση του 2006 έφτασε στο συμπέρασμα ότι η CTA, συγκριτικά με την ενδοαρτηριακή εγκεφαλική αγγειογραφία για τη διάγνωση των στενώσεων από 70-99%, είχε ευαισθησία 0,77 (95%CI: 0,68-0,84) και ειδικότητα 0,95 (95%CI: 0,91-0,97)³³.

Επιπλέον, χάρη στο σύγχρονο λογισμικό τους, τα μηχανήματα αξονικής αγγειογραφίας είναι ικανά να δημιουργήσουν εξαιρετικές δυσδιάστατες και τρισδιάστατες ανασυνθέσεις, που είναι εύκολα ερμηνεύσιμες. Στις ανασυνθέσεις αυτές παρέχεται η δυνατότητα υπολογισμού του ποσοστού στένωσης τόσο κατά NASCET όσο και κατά ECST⁷⁰.

Οι υπάρχοντες πολυεπίπεδοι σαρωτές αξονικής τομογραφίας προσφέρουν την αποτύπωση μέχρι και 16 περιοχών με κάθε περιέλιξη. Η δε διάρκεια της κάθε περιέλιξης δύναται να υπολογιστεί μόλις στα 0,4 δευτερόλεπτα. Οι αξονικές εικόνες, οι πολυεπίπεδης επαναδιαμόρφωσης, οι τρισδιάστατες και οι εικόνες όγκου συνεργούν στην ακρίβεια των πολυεπίπεδων αξονικών αγγειογραφιών. Με τη χρήση πολυεπίπεδων σαρωτών, η εξωκρανιακή καρωτιδική στένωση μπορεί να

διαγνωστεί σε βαθμό ακριβείας ίσο ή ακόμη και μεγαλύτερο από αυτό του καθετήρα αγγειογραφίας⁷¹. Πλέον γίνεται χρήση πολυεπίπεδων σαρωτών αξονικής τομογραφίας που επιτρέπουν την πραγματοποίηση 8 σαρώσεων με κάθε περιστροφή. Η CTA αποτελεί τον καλύτερο συνολικά τρόπο υπολογισμού του βαθμού στένωσης συνδυάζοντας την οικονομία με την ελάχιστη επεμβατικότητα.

Η MDCTA έχει δυνατότητες να περιγράψει στοιχεία που αφορούν στην μορφολογία και στον χαρακτηρισμό των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών⁷². Η MDCTA θεωρείται ότι παρέχει σχετική ακρίβεια στην διαπίστωση ενδοπλακικής αιμορραγίας, ασβέστωσης, ινώδους ιστού, αλλά και της εξέλκωσης⁷³.

Οι περιορισμοί της μεθόδου συνδέονται με τεχνικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της σάρωσης. Μία αναπάντεχη κίνηση, αναπνοή ή κατάποση από πλευράς του ασθενούς κατά τη διάρκεια της σάρωσης μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη αποτύπωση από αξονικές εικόνες σε εικόνες 3D ή πολυεπίπεδης επαναδιαμόρφωσης. Σε ανάλογες περιπτώσεις, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν μόνο οι μετρήσεις που λαμβάνονται από τις αξονικές εικόνες. Διαγνωστικά προβλήματα μπορεί επίσης να προκύψουν εάν υπάρχουν ανωμαλίες στα γειτονικά αγγεία, που μπορούν να κρύψουν τη στένωση.

Η MDCTA αποτελεί μια μέθοδο εξαιρετικά γρήγορη. Μια επιμελής αξιολόγηση των αξονικών απεικονίσεων, σε συνδυασμό με τις πολυεπίπεδες, αναμορφωμένες εικόνες της καρωτίδας, υποδεικνύει την περιοχή στένωσης στους περισσότερους ασθενείς.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ – ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Είναι γνωστό ότι οι ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες παρουσιάζουν σαφή μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες. Ειδικά, έχουν λεπτή ινώδη κάψα, μεγάλο και πλούσιο σε λιπίδια πυρήνα, μικρή συγκέντρωση λείων μυϊκών κυττάρων και πολύ υψηλή συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων⁷⁴.

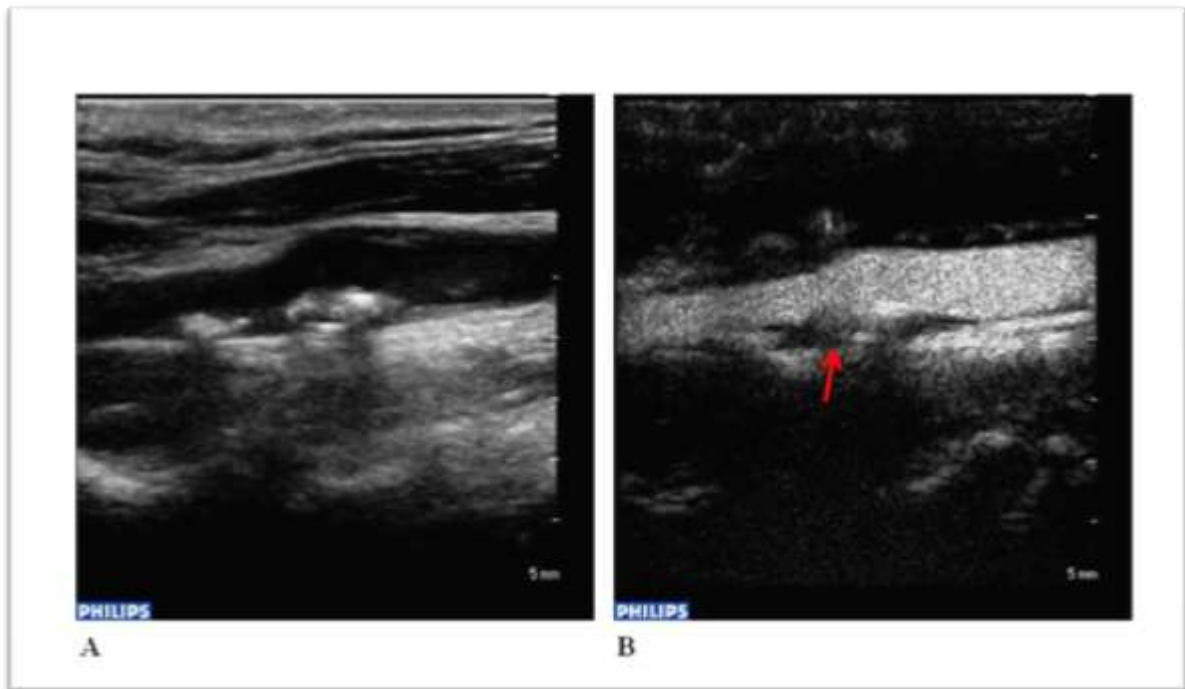
Οι τρέχουσες τεκμηριωμένες πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας άνοιξαν το δρόμο στην αναγνώριση δυνητικών μοριακών στόχων εντός της πλάκας, που υποδηλώνουν φλεγμονή. Συγκεκριμένα, μόρια προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων νεοαγγείων (VCAM-1) αποτελούν μοριακό στόχο¹². Επίσης νανοσωματίδια που υφίστανται φαγοκυττάρωση, νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (USPIOs)⁷⁵. Επιπρόσθετα η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα των μακροφάγων της πλάκας μπορεί να απεικονιστεί με ραδιοσημασμένη με 18-F δεοξυ-γλυκόζη²⁵.

Τέλος υπάρχει η γνώση ότι η φλεγμονώδης ενεργοποίηση των ευάλωτων πλακών εκκλύει θερμότητα που αντικατοπτρίζεται στην άνοδο της θερμοκρασίας των εσωτερικών ιστών⁷⁶.

Υπερηχογράφημα αντίθεσης (Contrast-Enhanced-UltraSound)

Η υπερηχογραφία αντίθεσης(CEUS) προσφέρει άμεση απεικόνιση της νεοαγγειογένεσης της αθηρωματικής πλάκας^{77,78}. Εφαρμόζεται μετά από ενδοφλέβια έγχυση ηχοενισχυτικού μέσου. Η μέθοδος στηρίζεται στην απεικόνιση του σήματος ακουστικά δραστικών μικροφουσαλίδων με διάμετρο 3 έως 4 μm με ταυτόχρονη απόσβεση του σήματος των ιστών. Με την έκθεση στο πεδίο υπερήχων, οι φουσαλίδες αυξομειώνουν το μέγεθός τους ρυθμικά, παράγοντας ισχυρά οπισθοσκεδαζόμενα σινιάλα, τα οποία είναι δυνατόν να εντοπιστούν από συμβατικά συστήματα υπερήχων. Επιπρόσθετα, οι μικροφουσαλίδες παράγοντας ένα ειδικό μη γραμμικό σινιάλο διαφοροποιούνται από τους περιβάλλοντες ιστούς. Λόγω του ότι οι χρησιμοποιούμενοι παράγοντες αντίθεσης υπερήχων είναι αποκλειστικά ενδοαγγειακοί ιχνηθέτες, το CEUS επιτρέπει την αξιολόγηση της αιματικής ροής σε μικροαγγεία μέσα στην υπό έλεγχο περιοχή. Η αξιοποίηση της

αρχής αυτής έχει γίνει για την αξιολόγηση ημιποσοτικώς της νεοαγγείωσης στις καρωτιδικές πλάκες ⁷⁹(εικόνα 7).



Εικόνα 7 Α: Αθηρωματική πλάκα μικτής ηχογένειας στο οπίσθιο τοίχωμα της καρωτίδας στο ύψος του διχασμού. **Β:** Η ίδια αθηρωματική πλάκα μετά τη χορήγηση ουσίας ηχοαντίθεσης. Παρατηρείται επίταση του σήματος στο εσωτερικό της (κόκκινο βέλος). (Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ).

Η με ενισχυμένη ηχοαντίθεση υπερηχογραφία παρουσιάζει επίσης τη μοριακή αποτύπωση, με ειδικά προσδέματα, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία είναι προσαρτημένα πάνω στην κάψα των μικροφουσαλίδων. Λόγω του ότι οι μικροφουσαλίδες μαζεύονται στον ενδοαγγειακό χώρο, μόνο οι μοριακοί στόχοι που παρουσιάζονται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου απεικονίζονται⁷⁹. Οι στόχοι που οπτικοποιούνται πειραματικά επιτυχώς με την αντίθεση που προκαλείται από τους υπερήχους, περιλαμβάνουν τα μόρια προσκόλλησης λευκοκυττάρων, όπως το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1, VCAM-1, και την Ρ-σελεκτίνη⁸⁰. Οι μη επισημασμένες μικροφουσαλίδες καθορίζουν τα κανάλια των νεοαγγείων σε αθηρωματικές πλάκες ή τον περιβάλλοντα χιτώνα, δίνοντας ένα άλλο άνοιγμα για τα γνωρίσματα που σχετίζονται με πλάκες σε υψηλό κίνδυνο ρήξης^{12,13}.

Μελέτες καταδεικνύουν τον προγνωστικό ρόλο της αυξημένης νεοαγγείωσης των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών από το υπερηχογράφημα αντίθεσης . Σε πρόσφατη έρευνα ελέγχου 248 ασθενών (μέσος χρόνος ελέγχου 33 μήνες) με σταθερή στεφανιαία νόσο και αθηρωματική νόσο καρωτίδων, παρουσιάστηκε ότι το αυξημένης έντασης σινιάλο από το υπερηχογράφημα αντίθεσης ήταν ανεπηρέαστος προγνωστικός δείκτης καρδιακών συμβαμάτων (καρδιακός θάνατος, ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, σχετικός λόγος=3,90, 95% διαστήματα αξιοπιστίας 1,60-9,46, $p=0,003$)⁸¹.

Αντενδείξεις για τη χρήση των σκιαγραφικών ουσιών των υπερήχων είναι η παρουσία ασταθούς στηθάγχης, η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, η οξεία ενδοκαρδίτιδα, το γνωστό ιστορικό δεξιό-αριστερής διαφυγής και αλλεργιών στους παράγοντες του φαρμάκου. Γενικά, οι παράγοντες αυτοί έχουν δοθεί σε εκατομμύρια ασθενών με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι πολύ σπάνιες⁸³.

Η CEUS αποτελεί βελτιωμένη τεχνική απεικόνισης που ανιχνεύει και αξιολογεί την αθηρωματική πλάκα με ασφαλή και μη επεμβατικό τρόπο.

Ηλεκτρονική τομογραφία εκπομπής μεμονωμένων φωτονίων(SPECT-Scan)- Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan)

Οι πυρηνικές τεχνικές εκτίμησης, όπως το SPECT και η τομογραφία ποζιτρονίων (PET), βασίζονται στην έγχυση ραδιενεργών ισοτόπων. Οι μέθοδοι αυτές παρέχουν τη δυνατότητα να απεικονιστεί ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα, συνεπώς ολόκληρο το αρτηριακό δίκτυο, για την εκτίμηση διάφορων συστηματικών διαταραχών, ανάμεσά τους και την αθηροσκλήρωση. Ανάμεσα στις δύο προαναφερθείσες πυρηνικές τεχνικές υπάρχει σαφής προτίμηση στην PET-scan για την ανάδειξη της αθηρωμάτωσης. Συγκεκριμένα η PET-scan έχει καλύτερη χωρική ανάλυση και ποσοτικοποιεί βιολογικές διεργασίες σε απόλυτους όρους^{84,85}.

Η φθοριοδεοξυγλυκόζη (¹⁸F-FDG) αποτελεί σήμερα τον πιο συχνό ραδιοφάρμακο για την αποτύπωση της φλεγμονής εντός της αθηρωματικής πλάκας. Το ¹⁸FDG μιμείται την γλυκόζη στον αερόβιο και αναερόβιο μεταβολισμό της. Στα κύτταρα που είναι μεταβολικά ενεργά, όπως τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, ανταγωνίζεται την γλυκόζη στη διαδικασία της φωσφορυλίωσης από εξοκίνηση να δώσει ¹⁸FDG-6 – φωσφορική. Λόγω του ότι η FDG- 6-φωσφορική

φέρει μικρή διαπερατότητα μεμβράνης και δεν αποτελεί σημαντικό υπόστρωμα είτε για την γλυκόλυση είτε για τις οδούς σύνθεσης του γλυκογόνου, συγκεντρώνεται σταδιακά στα κύτταρα ως το τελικό δημιούργημα της αντίδρασης φωσφορυλίωσης. Η συγκέντρωση εσωτερικά του κυττάρου της ^{18}F -FDG-6-φωσφορικής δίνει τη δυνατότητα στη συνέχεια να απεικονιστεί και να ποσοτικοποιηθεί με PET-scan. Τα πεδία υψηλής πρόσληψης ^{18}F -FDG έχει διαπιστωθεί ότι συν-εντοπίζονται με πεδία συσσώρευσης μακροφάγων, χωρίς να επηρεάζεται από το μέγεθος της πλάκας ή της στένωσης του αυλού⁸⁵⁻⁸⁷. Η εμφάνιση μεγάλων ποσοστών πρόσληψης FDG έχει επίσης διαπιστωθεί ότι συνδέεται με κυκλοφορούντες δείκτες φλεγμονής, όπως οι μεταλλοπρωτεΐνες⁸⁶.

Η πρώτη κλινική έρευνα αποτύπωσης της αθηρωμάτωσης με τη μέθοδο της PET-FDG έγινε γνωστή το 2002 και βεβαίωσε την αυξημένη πρόσληψη FDG σε καρωτιδικές πλάκες που συνδέονται με πρόσφατα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια⁸⁶. Από τότε πλήθος ερευνών έχουν επιδείξει ότι το σήμα ^{18}F -FDG στις αθηρωματικές πλάκες συσχετίζεται θετικά με τους υπάρχοντες δείκτες φλεγμονής, την ηλικία, το άρρεν φύλο και την εμφάνιση των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης)⁸⁸.

Σε μία από τις νεότερες έρευνες που συντελέστηκαν με PET έγινε χρήση του νέου ιχνηθέτη ^{18}F -NaF. Τα μεγάλα ποσοστά πρόσληψης σήματος στις καρωτίδες συνδέθηκε με ιστολογική εικόνα ενεργούς ασβέστωσης, νέκρωσης, απόπτωσης και φλεγμονής στα δείγματα ενδοαρτηρεκτομής. Επίσης, ο ιχνηθέτης αυτός προκύπτει να προσάγει και μεγαλύτερη ειδικότητα στην αποτύπωση των ευάλωτων πλακών στα στεφανιαία αγγεία⁸⁹.

Προοπτικές έρευνες έχουν προβάλλει την προγνωστική αξία της ^{18}F -FDG PET-scan. Σε έρευνα 932 κατά τα άλλα ασυμπτωματικών καρκινοπαθών, η πρόσληψη ^{18}F -FDG από τις μεγάλες αρτηρίες εντοπίστηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων (AEE, OEM ή επαναγγείωση)⁹⁰. Σε ανάλογη αναδρομική έρευνα 513 ασθενών χωρίς να έχει εκδηλωθεί καρδιαγγειακή νόσο και χωρίς δραστηριοποιημένη κακοήθεια, η πρόσληψη ^{18}F -FDG εντοπίστηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας υποτροπής AEE σε συμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικό βαθμού στένωση καρωτίδας⁹¹.

Οι έρευνες καταδεικνύουν πως η PET-scan στη σύγχρονη κλινική πράξη είναι η μέθοδος αναφοράς της μη επεμβατικής ποσοτικοποίησης της φλεγμονής στην αθηρωμάτωση. Ωστόσο παρουσιάζει χαμηλή χωρική ανάλυση συγκριτικά με

τις υπόλοιπες απεικονιστικές μεθόδους. Τέλος η συνεχής έκθεση των ασθενών σε ακτινοβολία μετριάζει την δυνατότητα πολλαπλής επαναληψιμότητας της στο μακροχρόνιο έλεγχο των ασθενών που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση.

Ακτινομετρία Μικροκυμάτων (Microwave Radiometry, MWR)

Η υπερηχογραφία διατηρεί το προβάδισμα ως η κύρια απεικονιστική μέθοδος στην ανίχνευση της καρωτιδικής αθηρωμάτωσης. Ωστόσο στην πλειονότητά των ασθενών με νευρολογικά συμπτώματα οι στενώσεις είναι <50%. Δημιουργείται η ανάγκη να καθοριστούν επιπρόσθετοι παράμετροι για τον χαρακτηρισμό των αθηρωματικών πλακών.

Η ακτινομετρία μικροκυμάτων αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο αποτύπωσης της, εκλυόμενης από τους ιστούς, θερμοκρασίας. Πρόκειται για μία τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με όγκους μαστού και σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθειες, ενώ πλέον βρίσκει εφαρμογή και στην αθηρωματική νόσο. Επιγραμματικά, η ακτινομετρία μικροκυμάτων ανιχνεύει την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από τον εσωτερικό ιστό, σε συχνότητες μικροκυμάτων και προσφέρει εξακριβωμένη μέτρηση της θερμοκρασίας των εσωτερικών ιστών του ασθενούς⁹²⁻⁹⁴. Η ένταση της ακτινοβολίας είναι ανάλογη της θερμοκρασίας του ιστού⁹⁵. Παρακάτω παρατίθεται πίνακας με τα τεχνικά στοιχεία της Ακτινομετρίας Μικροκυμάτων (πίνακας 3).

Σύμφωνα με τους νόμους της φυσικής, κάθε αντικείμενο με θερμοκρασία μεγαλύτερη των 0^oC εκπέμπει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε όλες τις συχνότητες, και κυρίως στη συχνότητα των μικροκυμάτων. Αυτήν την ιδιότητα των σωμάτων εκμεταλλεύεται η ακτινομετρία μικροκυμάτων. Με έναν μορφομετατροπέα είναι δυνατή η καταγραφή του σήματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στη συχνότητα των μικροκυμάτων που εκπέμπεται από τους ιστούς ενός οργανισμού. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η καταγραφή της μέσης εσωτερικής θερμοκρασίας ενός ιστού. Το σήμα που καταγράφεται από τον μορφομετατροπέα ο οποίος είναι σε επαφή με το δέρμα υπολογίζεται από τον τύπο: $P = k T \Delta f^{92}$.

όπου

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

Δf - System bandwidth

T – Θερμοκρασία του βιολογικού αντικειμένου

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

Η πρώτη χρήση της MWR σε αθηρωματική νόσο πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια ενός πειραματικού πρωτοκόλλου από την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ. Στόχος του πρωτοκόλλου αυτού ήταν η συσχέτιση της θερμικής ετερογένειας των αθηρωματικών πλακών ενός αθηρωματικού μοντέλου, όπως αυτή καταγράφεται με την μέθοδο της ενδοαγγειακής θερμογραφίας (IVT), με τις αντίστοιχες τιμές από την μέθοδο της ακτινομετρίας μικροκυμάτων και τα ιστολογικά ευρήματα. Είκοσι τέσσερα κουνέλια Νεοζηλανδικής προέλευσης τυχαιοποιήθηκαν σε κανονική (n=12) ή πλούσια σε χοληστερίνη δίαιτα (n=12) για έξι (6) μήνες. Έπειτα, καταμετρήθηκε η θερμοκρασία των κοιλιακών αορτών 1) επεμβατικά με IVT και 2) αναίμακτα με MWR. Όλες οι αορτές χωρίστηκαν σε 5 τμήματα με κριτήριο την οπτική συνεκτική τομογραφία. Για κάθε τμήμα ορίστηκε η διαφορά θερμοκρασίας (ΔT) ως η διαφορά της θερμοκρασίας κάθε τμήματος από τη χαμηλότερη θερμοκρασία και των 5 τμημάτων. Όλα τα κουνέλια θανατώθηκαν μετά τη διαδικασία και οι αορτές αποσπάστηκαν για ιστολογική ανάλυση. Διενεργήθηκε ανοσοϊστοχημεία για την αξιολόγηση της διήθησης των φλεγμονωδών κυττάρων.

Πίνακας 3: Τεχνικά στοιχεία Ακτινομετρίας Μικροκυμάτων.⁹⁵

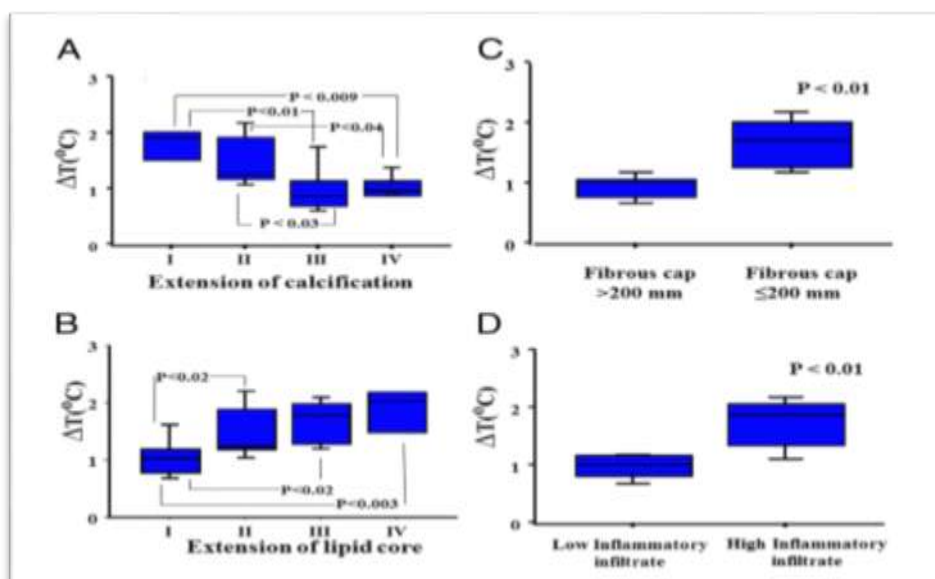
ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Βάθος διάκρισης θερμικής ετερογένειας	3-7cm (βάση της συγκέντρωσης νερού)
Ακρίβεια στην μέτρηση της εσωτερικής θερμοκρασίας (32 - 38°C)	$\pm 0,2^{\circ}\text{C}$
Χρόνος για την μέτρηση εσωτερικής θερμοκρασίας σε ένα σημείο	8 δευτερόλεπτα
Διάμετρος Applicator	39 mm
Ακρίβεια θερμομέτρησης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

Η συγκεκριμένη μελέτη κατέδειξε ότι η θερμική ετερογένεια των αθηρωματικών αορτικών τμημάτων και με τις δύο μεθόδους ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή της ομάδας ελέγχου. Οι διαφορές οι οποίες ανιχνεύθηκαν και με τις δύο μεθόδους είχαν θετική συσχέτιση ($p < 0,001$, $R = 0,57$). Όλα τα αθηρωματικά τμήματα βγήκαν θετικά για φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ τα τμήματα της ομάδας ελέγχου ήταν απορριπτικά. Επίσης, τα τμήματα με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυττάρων έφεραν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια σε σχέση με τα τμήματα με χαμηλά επίπεδα ($p < 0,001$)⁹⁶.

Κλινικές μελέτες

Από την προαναφερθείσα πειραματική μελέτη ανέκυψε ότι η MWR έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για τον μη αιματηρό υπολογισμό της θερμοκρασίας των αρτηριακών τοιχωμάτων, αντικατοπτρίζοντας την τοπική φλεγμονή. Τόσο τα παρήγορα αποτελέσματα της πειραματικής έρευνας, όσο και το γεγονός ότι το μηχάνημα αποτελεί μόνο αποδέκτη της ακτινοβολίας και όχι πομπό κατέστησε δυνατή την κλινική χρήση της μεθόδου για την έρευνα της θερμικής ετερογένειας των καρωτίδων⁸. Σκοπός του κλινικού αυτού πρωτοκόλλου ήταν η συσχέτιση της θερμικής ετερογένειας των αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων με τα αντίστοιχα υπερηχογραφικά και ιστολογικά ευρήματα. Τριάντα-τέσσερις ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της μιας καρωτίδας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή, μελετήθηκαν τόσο υπερηχογραφικά όσο και με ακτινομετρία μικροκυμάτων. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 15 υγιείς εθελοντές. Οι αφαιρεθείσες καρωτίδες μελετήθηκαν ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά.

Από την μελέτη αυτή ανέκυψαν υψηλά ποσοστά θερμικής ετερογένειας των καρωτίδων των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές ($1,390\text{C} \pm 0,490\text{C}$ έναντι $0,230\text{C} \pm 0,010\text{C}$). Οι λιπώδεις, ετερογενείς και με ανώμαλη επιφάνεια αθηρωματικές πλάκες παρουσίαζαν αυξημένη θερμική ετερογένεια σε σχέση με τις ασβεστωμένες, ομοιογενείς και με ομαλή επιφάνεια πλάκες ($p < 0,01$), (εικόνα 7). Τέλος, όπως ανάκυψε από την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση, ο μεγάλος λιπώδης πυρήνας, η λεπτή ινώδης κάψα, η αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών κυττάρων και η αυξημένη έκφραση CD34 συγκροτήσαν γνωρίσματα της αθηρωματικής πλάκας, τα οποία συνδέονταν με αυξημένη θερμική ετερογένεια⁷.



Εικόνα 8: Διαφορά θερμοκρασίας στις αθηρωματικές πλάκες με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Οι αθηρωματικές πλάκες με μειωμένη ασβέστωση (A), αυξημένο λιπώδη πυρήνα (B), λεπτή ινώδη κάψα ($\leq 200 \mu\text{m}$) (C) και φλεγμονώδες περιεχόμενο (D) είχαν αυξημένη διαφορά θερμοκρασίας ($p < 0,01$ για όλες τις μετρήσεις)⁷

Αντίστοιχα ερευνήθηκε και συγκρίθηκε η θερμική ετερογένεια των αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων με άλλο ένα προσδιοριστικό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, τη νεοαγγείωση, αυτή τη φορά σε ενδιάμεσες βλάβες των καρωτίδων⁹⁷. Μελετήθηκαν με υπερηχογραφία αντίθεσης και με MWR οι καρωτίδες σε 48 διαδοχικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αθηρωμάτωση τουλάχιστον σε μία καρωτίδα ($\text{IMT} \geq 1,2\text{mm}$). Κανένας από τους ασθενείς της μελέτης δεν είχε σοβαρού βαθμού στένωση καρωτίδας ($\geq 80\%$)

Η έρευνα πρόβαλε από τη μια μεγάλη θερμική ετερογένεια, από την άλλη αυξημένη νεοαγγείωση, όπως ανακύπτει από την αυξημένη ενδυνάμωση σινιάλου από την υπερηχογραφία αντίθεσης, σε λιπώδεις, ετερογενείς και με ανώμαλη επιφάνεια αθηρωματικές βλάβες ($p < 0,001$)⁸⁴. Η θερμική ετερογένεια, μάλιστα, εμφάνιζε θετική συσχέτιση με την ενίσχυση σήματος ($p < 0,001$), αναδεικνύοντας έτσι τη σημασία των δύο χαρακτηριστικών της φλεγμονής, της θερμοκρασίας και της νεοαγγείωσης, σε ευάλωτες, σύμφωνα με υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, πλάκες καρωτίδων.

Νεότερη κλινική έρευνα πρόβαλε την προβλεπτική αξία της MWR στην εμφάνιση σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Πιο αναλυτικά, σε 287 ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο το μοντέλο που περιλάμβανε τους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τις αξιολογήσεις από τη MWR παρουσίαζε την ίδια προβλεπτική αξία (ισοδύναμο c-statistic) με το μοντέλο που περιλάμβανε τους παράγοντες κινδύνου και αξιολόγησης από το υπερηχογράφημα καρωτίδων για την εμφάνιση σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Μάλιστα, η MWR παρουσίαζε υψηλή προβλεπτική αξία για την εμφάνιση πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου. Ταυτόχρονα, η φλεγμονή των καρωτίδων πολλαπλασιάζονταν ανάλογα με την εξάπλωση της στεφανιαίας νόσου⁹⁸.

Νεότερη κλινική έρευνα επίσης με την μέθοδο MWR πρόβαλε τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα φλεγμονής των καρωτίδων. Σε δείγμα 352 ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφάνιζαν υψηλότερη φλεγμονή στις καρωτίδες τους σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των καρωτίδων τους (εικόνα 11). Μάλιστα ο σακχαρώδης διαβήτης βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας υψηλών τιμών ΔΤ και στις δύο καρωτίδες (OR: 1.96, 95% CI:1.01–3.81; P = 0.05)⁹⁹.

Η ακτινομετρία μικροκυμάτων μελετήθηκε και σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ¹⁰⁰. Διαδοχικοί ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ λόγω αθηρωμάτωσης μεγάλων αγγείων υποβλήθηκαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων τους σε μελέτη των καρωτίδων με υπερηχογράφημα και MWR. Ασθενείς με ιστορικό παροξυσμικής ή χρόνια κολπικής μαρμαρυγής, παροδικό ΑΕΕ ή έμφρακτο τύπου lacunar αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Συνολικά πενήντα ασθενείς με αθηρωματική νόσο καρωτίδων άμφω συμπεριελήφθησαν στην τελική στατιστική ανάλυση.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι οι ένοχες για το ΑΕΕ ομόπλευρες της εγκεφαλικής ισχαιμίας καρωτίδες εμφάνιζαν υψηλότερες θερμοκρασίες από τις αντίπλευρες (0.93 ± 0.58 έναντι $0.58 \pm 0.35^\circ\text{C}$, αντίστοιχα, $p < 0.001$). Η προσθήκη της μεταβλητής της θερμοκρασίας σε μοντέλο βασιζόμενο σε παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και σε υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, αύξανε σημαντικά την προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου για την αναγνώριση της ένοχης καρωτίδας (c-statistic=0.691, 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.588-0.794, $p < 0.001$ έναντι c-statistic 0.768, 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.666-0.870, $p < 0.001$, p διαφ=0.05)

Σε νεότερη κλινική έρευνα αξιολογήθηκε η συσχέτιση της ακτινομετρίας μικροκυμάτων με την πρόσληψη ^{18}F FDG από το PET-scan σε ασθενείς με σημαντική καρωτιδική στένωση που επρόκειτο να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή. Οι μετρήσεις και των δύο μεθόδων συγκρίθηκαν με τα ιστολογικά αποτελέσματα και τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημείας των δειγμάτων ενδαρτηρεκτομών. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 21 ασθενείς. Διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της MWR και του PET-scan τόσο στο σύνολο των καρωτίδων όσο και για τις χειρουργηθείσες καρωτίδες ($R=0,40$, $p=0,01$, και $R=0,46$, $p=0,03$)¹⁰¹.

Οι γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια στις καρωτίδες ανάμεσα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε νεότερη κλινική έρευνα 364 ασθενών με στεφανιαία νόσο παρουσιάστηκε ότι: α) οι καρωτίδες των γυναικών παρουσιάζουν παραπλήσια μορφολογικά γνωρίσματα με αυτά των ανδρών, β) οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια και, επομένως, πιο έντονη φλεγμονή στις καρωτίδες τους και γ) το γυναικείο φύλο συνδέεται ανεξάρτητα με την εμφάνιση υψηλής φλεγμονής στις καρωτίδες¹⁰².

Τέλος η κλινική παρακολούθηση 250 ασθενών με σημαντική στεφανιαία νόσο για ένα έτος ανέδειξε την προγνωστική αξία της παρουσίας υψηλών τιμών ΔΤ και στις δύο καρωτίδες στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁰³.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΥΓΙΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΓΝΩΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΜΕΤΡΟΥΜΕΝΗ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΜΕΤΡΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

Η αθηρωματική νόσος με τα σημαντικότερα κλινικά συμβάματά της, τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. Συγκεκριμένα, το ΑΕΕ κατέχει την τρίτη θέση στη λίστα αιτιών θανάτου στις ΗΠΑ. Στη συντριπτική τους πλειοψηφία (80-85%) τα ΑΕΕ είναι ισχαιμικής αιτιολογίας, ενώ η αθηρωματική νόσος των καρωτίδων είναι υπαίτια για το 20-40% αυτών^{104,105}.

Στην αθηροσκληρωτική καρωτιδική νόσο, ο πρωτοπαθής παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται να είναι ο θρόμβος που δημιουργείται από την ρήξη της πλάκας παρά η μειωμένη αιμάτωση λόγω στένωσης. Η φλεγμονή, που εκφράζεται ως συσσώρευση Τ-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη και αποσταθεροποίηση των πλακών⁷⁴.

Η ακτινομετρία μικροκυμάτων (MWR) αποτελεί μια καινούρια μέθοδο που επιτρέπει την εύκολη, γρήγορη και αναίμακτη εκτίμηση της θερμοκρασίας των εσωτερικών ιστών, αντανακλώντας το βαθμό φλεγμονής τους. Όπως προαναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, η μέθοδος έχει αρχίσει να εφαρμόζεται και στις ανθρώπινες καρωτίδες για την αξιολόγηση της φλεγμονής των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση φλεγμονής καρωτίδων, με τη μέθοδο της Ακτινομετρίας Μικροκυμάτων, μεταξύ ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο και υγιών ατόμων, όπως και η διερεύνηση της διασποράς των τιμών ΔΤ στους υγιείς μάρτυρες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 471 άτομα εκ των οποίων 326 διαδοχικοί ασθενείς με γνωστή Στεφανιαία Νόσο, όπως αυτή εκτιμήθηκε από στεφανιογραφικό έλεγχο (στένωση $\geq 50\%$ σε τουλάχιστον ένα επικαρδιακό στεφανιαίο αγγείο), που πραγματοποιήθηκε στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική

Κλινική της Ιατρικής Σχολής Αθηνών στο «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο και 145 υγιείς μάρτυρες, φοιτούντες στη Σχολή Ναυτικών Δοκίμων. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση αμφοτέρων των καρωτίδων με τη χρήση υπερηχογραφήματος και ακτινομετρίας μικροκυμάτων.

Κριτήρια επιλογής του δείγματος

- Η ομάδα των υγιών ατόμων να μην πάσχει από μεταβολικό νόσημα
- Η ομάδα των ασθενών ατόμων να πάσχει από στεφανιαία νόσο επιβεβαιωμένη με στεφανιογραφία
- Όλοι οι συμμετέχοντες να ομιλούν και να κατανοούν την ελληνική γλώσσα
- Όλοι οι συμμετέχοντες να επιθυμούν να λάβουν μέρος στη μελέτη και να έχουν δώσει γραπτά τη συγκατάθεσή τους
- Όλοι οι συμμετέχοντες να μην έχουν ιστορικό αγγειίτιδας, συστηματικών φλεγμονωδών νοσημάτων με ενεργό λοίμωξη ή νεοπλασματική νόσο

Μεθοδολογία

Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε στεφανιογραφία είτε λόγω σταθερής στηθάγχης είτε λόγω οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν στη συνέχεια και πριν την έξοδό τους από το νοσοκομείο σε εκτίμηση και των δύο καρωτίδων τους με α) υπερηχογράφημα και β) ακτινομετρία μικροκυμάτων.

Οι υγιείς υποβλήθηκαν σε σωματομετρικές μετρήσεις, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, ηλεκτροκαρδιογράφημα και εκτίμηση και των δύο καρωτίδων τους με α) υπερηχογράφημα και β) ακτινομετρία μικροκυμάτων.

Ως υπέρταση ορίστηκε η συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 mm Hg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mm Hg. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η τιμή χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα > 160 mg/dl, τα τριγλυκερίδια πλάσματος > 200 mg/dl, τιμή χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης < 40 mg/dl στους άνδρες και < 50 mg/dl στις γυναίκες. Ως φυσιολογικός δείκτης μάζας σώματος ορίστηκαν τιμές 18,5-24,9.

Υπερηχογραφική αξιολόγηση

Η αξιολόγηση των καρωτίδων πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφικά με τη συσκευή Philips iEE33 (Philips, Bothell, Washington) και την κεφαλή των 7,5 Hz.

Προκειμένου να υπολογιστεί και να αξιολογηθεί το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (common carotid artery intima-media thickness-cclMT) χρησιμοποιήθηκε ως οδηγός το έγγραφο του Mannheim⁴⁹. Ειδικώς το cclMT υπολογίστηκε στα τελικά 10mm του άπω τοιχώματος των δύο κοινών καρωτίδων σε τμήματα ελεύθερα αθηρωματικής πλάκας και η μείζονα τιμή από τις δύο καρωτίδες χαρακτηρίστηκε ως cclMTmax.

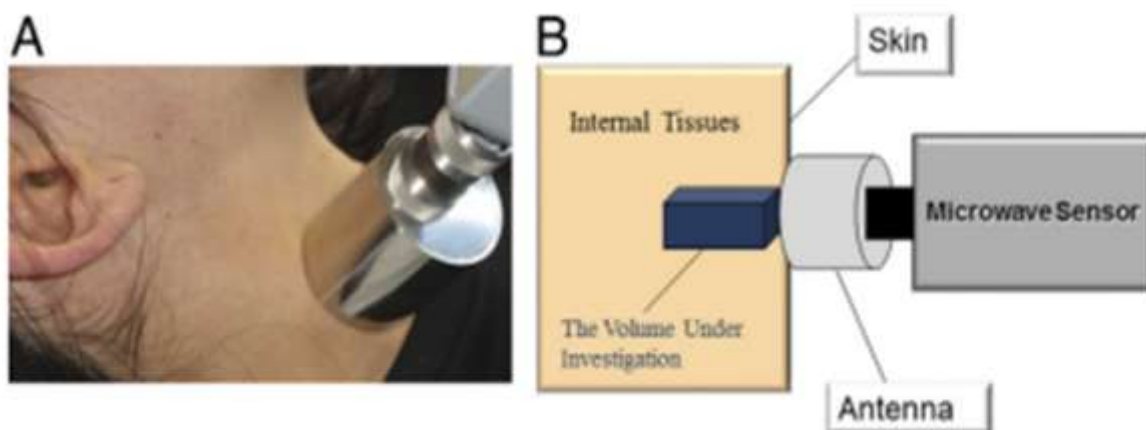
Σαν αθηρωματική πλάκα ορίστηκε κάθε προβάλλουσα περιοχή >0,5mm ή >50% σε σχέση με το γειτονικό IMT ή κάθε περιοχή με μέγιστο πάχος $IMT \geq 1,5mm$. Κάθε αθηρωματική πλάκα χαρακτηρίστηκε ως προς το μέγιστο πάχος της (carotid plaque thickness-CPT) και την επιφάνειά της.

Θερμογραφικές μετρήσεις

Η μέτρηση με τη μέθοδο της ακτινομετρίας υλοποιήθηκε με τη συσκευή RTM-01-RES. Πρόκειται για ένα ακτινόμετρο μικροκυμάτων με βάση έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή. Η συσκευή αποτελείται από έναν αισθητήρα εσωτερικής θερμοκρασίας, από τον αισθητήρα θερμοκρασίας δέρματος, και από την κεντρική μονάδα ανάλυσης. Το σύστημα περιλαμβάνει έναν υπολογιστή και έναν εκτυπωτή. Η συσκευή συνδέεται με τον υπολογιστή με σειριακό τρόπο και έτσι το θερμοδιάγραμμα μπορεί να απεικονιστεί στην οθόνη του υπολογιστή και να εκτυπωθεί. Η συσκευή έχει επίσης την δυνατότητα να υπολογίζει πολλαπλές παραμέτρους, όπως την θερμική ασυμμετρία, και την διασπορά της θερμοκρασίας του ιστού.

Η θερμομέτρηση πραγματοποιήθηκε έχοντας ως αφετηρία το άπω τμήμα της καρωτίδας και προχωρώντας εγγύτερα ακολουθώντας πιστά τα σημάδια που έχουν τοποθετηθεί αρχικά από τον υπερηχογραφιστή, προκειμένου να διασφαλιστεί η ακρίβεια της θέσης των μετρήσεων (εικόνα 9). Σε κάθε σημείο οι μετρήσεις γίνονται με τον μορφομετατροπέα σε γωνία 90^0 τρεις φορές και καταγράφεται μια μέση τιμή. Ο μορφομετατροπέας συγκρατιόταν σε σταθερή θέση για 10 δευτερόλεπτα, κατά τη διάρκεια των οποίων ο δέκτης ελάμβανε το σήμα των μικροκυμάτων και ένας μικροεπεξεργαστής το μετέφραζε σε τιμές θερμοκρασίας, οι οποίες απεικονίζονταν στην οθόνη του υπολογιστή. Ως ΔΤ

ορίστηκε η διαφορά της ελάχιστης από τη μέγιστη τιμή κατά μήκος της καρωτίδας και η μέγιστη από τις ΔT των δύο καρωτίδων ορίστηκε ως ΔT_{max} . Διαφορές θερμοκρασίας $\geq 0.9^{\circ}\text{C}$ ορίστηκε ως υψηλό ΔT συμφώνως προηγούμενων μετρήσεων⁷⁴.



Εικόνα 9 **A.** Τοποθέτηση του θερμίστορα στο επίπεδο της καρωτίδας. **B.** Σχηματική απεικόνιση του συστήματος της ακτινομετρίας μικροκυμάτων⁷⁵.

Επίσης, καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών του δείγματος χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή σε συνδυασμό με την τυπική απόκλιση ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν σχετικές και απόλυτες συχνότητες.

Όλες οι μεταβλητές ελέγχθηκαν αν διαφέρουν ως προς τις κατανομές τους ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες. Ο έλεγχος των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό κριτήριο t-test (unpaired) ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο χ^2 -test.

Για τη σύγκριση των υπερηχογραφικών και θερμογραφικών μετρήσεων μεταξύ καπνιστών ή μη και μεταξύ νορμοβαρών ή μη χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο student t-test. Για τον έλεγχο της συσχέτισης των τιμών διαφοράς θερμοκρασίας των δεξιών και αριστερών καρωτίδων έγινε χρήση του στατιστικού κριτηρίου του Pearson.

Για την ανάδειξη της διασποράς των τιμών ΔΤ στους υγιείς χρησιμοποιήθηκε η τυπική απόκλιση (standard deviation).

Για τις ανάγκες της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS(Σικάγο, ΗΠΑ), έκδοση 20.

Για όλες τις αναλύσεις, το στατιστικό σφάλμα ορίστηκε στο μικρότερο του 5%.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη προκειμένου να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, εφαρμόστηκαν και τηρήθηκαν αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το σκοπό της έρευνας και έδωσαν εγγράφως τη συγκατάθεσή τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 471 άτομα, 326 ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο και 145 μάρτυρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64,5 έτη και των μαρτύρων τα 20 έτη και το 85,6% του δείγματος ήταν άνδρες(πίνακας 1).

Όσο αφορά στα κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων: το 77% των ασθενών παρουσίαζε δυσλιπιδαιμία έναντι του 0.7% των μαρτύρων, το 67% των ασθενών υπέρταση έναντι κανενός μάρτυρα ενώ οικογενειακό ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου το 47% των ασθενών έναντι του 8% των μαρτύρων. Το σύνολο των καπνιστών στο δείγμα ήταν 39% με το 46% των ασθενών και το 22% των μαρτύρων να είναι καπνιστές. Φυσιολογικό Δείκτη Μάζας Σώματος είχε το 82% των μαρτύρων και το 15% των ασθενών (πίνακας 1).

Στις υπερηχογραφικές και θερμογραφικές μετρήσεις παρατηρήθηκαν ότι οι ασθενείς είχαν αυξημένες τιμές σε σχέση με τους μάρτυρες τόσο στις υπερηχογραφικές μετρήσεις καρωτιδικής πλάκας όσο και στη διαφορά θερμοκρασίας. Πιο συγκεκριμένα, το μέσο καρωτιδικό πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (ccIMT) των ασθενών βρέθηκε να είναι 0,878 στην αριστερή καρωτίδα και 0,858 στη δεξιά. Οι αντίστοιχες μέσες τιμές για τους μάρτυρες ήταν 0,435 και 0,431 με την διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο μικρότερο του 0,001. Η μέση μέγιστη τιμή του καρωτιδικού πάχους (ccIMTmax) βρέθηκε να είναι 0,942 για τους ασθενείς και 0,448 για τους μάρτυρες, διαφορά επίσης στατιστικά σημαντική (πίνακας 2).

Καρωτιδική πλάκα σε τουλάχιστον μία από τις δύο καρωτίδες παρατηρήθηκε στο 86% των ασθενών ενώ το 66% είχε και στις δύο καρωτίδες. Στους μάρτυρες δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός καρωτιδικής πλάκας σε καμία από τις δύο καρωτίδες (πίνακας 2).

Η θερμική ετερογένεια (ΔT) επίσης έδωσε αυξημένες τιμές στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, με τους ασθενείς να έχουν μέση διαφορά θερμοκρασίας 0,715 στην αριστερή καρωτίδα και 0,783 στην δεξιά. Οι αντίστοιχες τιμές των μαρτύρων ήταν 0,454 και 0,427 με τις συζευγμένες διαφορές να είναι σε υψηλό βαθμό στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$). Οι μέσες μέγιστες τιμές της διαφοράς θερμοκρασίας παρατηρήθηκαν ως 0,913 στους ασθενείς και 0,539 στους μάρτυρες με τη διαφορά να είναι επίσης στατιστικά σημαντική (πίνακας 3). Υψηλή διαφορά θερμοκρασίας σε τουλάχιστον μία καρωτίδα παρατηρήθηκε

συνολικά στο 44,5% των ασθενών και στο 4,5% των μαρτύρων. Και στις δύο καρωτίδες παρατηρήθηκε υψηλή διαφορά θερμοκρασίας στο 19% των ασθενών αλλά όχι στους μάρτυρες. Και οι δύο συγκρίσεις βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο μικρότερο του 0,001

Στους μάρτυρες πραγματοποιήθηκαν δύο υπο-αναλύσεις για πιθανή συσχέτιση των υπερηχογραφικών και θερμογραφικών μετρήσεων με το κάπνισμα και τον Δείκτη Μάζας Σώματος (πίνακες 4 και 5). Παρατηρήθηκε ότι η διαφορά θερμοκρασίας, τόσο στην αριστερή όσο και στη δεξιά καρωτίδα, σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το κάπνισμα με τους καπνιστές να σημειώνουν μεγαλύτερες τιμές συγκριτικά με τους μη-καπνιστές (πίνακας 4). Για τον ΔΜΣ, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με τις υπερηχογραφικές και θερμογραφικές μετρήσεις (πίνακας 5).

Στους μάρτυρες η διασπορά των τιμών ΔT ακολουθεί την κανονική κατανομή με εξαίρεση 2 τιμών, οι οποίες βρέθηκαν > 0.9 (διάγραμμα 1).

Εξετάστηκε αν οι τιμές της θερμικής ετερογένειας (DT) δεξιάς και αριστερής καρωτίδας συσχετίζονται μεταξύ τους σε ασθενείς και μάρτυρες. Παρατηρήθηκε ότι ενώ στους μάρτυρες δεν υπάρχει καμία συσχέτιση, στους ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο υπάρχει μία θετική και μέτρια προς ισχυρή συσχέτιση η οποία είναι και στατιστικά σημαντική (πίνακας 6).

Στους μάρτυρες υπάρχει θετική συσχέτιση των μέγιστων τιμών ΔT και των μέγιστων τιμών $ccIMT$ η οποία είναι και στατιστικά σημαντική (πίνακας 7)

Στις υπερηχογραφικές και θερμογραφικές μετρήσεις στους ασθενείς, οι μέγιστες τιμές της ΔT και οι μέγιστες τιμές του IMT φαίνεται να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά σε βαθμό ($\rho = 0.186$)(πίνακας 8).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	Μάρτυρες (N=145)	Ασθενείς (N=326)	Σύνολο (N=471)	p-value
Φύλο				
Άνδρες	126(86.9%)	277(84.97%)	403(85.56%)	0.583
Γυναίκες	19(13.1%)	49(15.03%)	68 (14.44%)	
Ηλικία	19.8 (2.2)	64.4 (10,5)	50.6 (22.4)	<0.001
Δυσλιπιδαιμία				
Όχι	144(99.31%)	74(22.7%)	218(46.28%)	<0.001
Ναι	1(0.69%)	252 (77.3%)	253 (53.72%)	
Κάπνισμα				
Όχι	113 (77.93%)	176 (53.99%)	289 (61.36%)	<0.001
Ναι	32 (22.07%)	150 (46.01%)	182 (38.64%)	
Υπέρταση				
Όχι	145(100%)	106(32,52%)	251(53.29%)	<0.001
Ναι	0(0%)	220(67.48%)	220(46.71%)	
Οικ. Ιστορικό ΣΝ				
Όχι	134(92.41%)	173(53.07%)	307(65.18%)	<0.001
Ναι	11(7.59%)	153(46.93%)	164(34.82%)	
ΔΜΣ				
Φυσιολογικό	119(82.07%)	29(15.26%)	148(44.18%)	<0.001
Υπέρβ. – Παχ/κία	26(17.93%)	161(84.74%)	187(55.82%)	

Πίνακας 2: Συγκρίσεις υπερηχογραφικών μετρήσεων μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων

Μεταβλητές	Μάρτυρες (N=145)	Άσθενείς (N=326)	p-value
cclMT L	0.435 (0.036)	0.878 (0.195)	<0.001
cclMT R	0.431 (0.033)	0.858 (0.185)	<0.001
cclMTmax	0.448 (0.030)	0.942 (0.172)	<0.001
cclMTmean	0.433(0.028)	0.868 (0.163)	<0.001
Καρωτιδική πλάκα αμφοτερόπλευρη			
Όχι	145(100%)	111(34.05%)	<0.001
Ναι	0(0%)	215(65.95%)	
Καρωτιδική πλάκα σε μία/δύο καρωτίδες			
Όχι	145(100%)	46(14.11%)	<0.001
Ναι	0(0%)	280(85.89%)	

Πίνακας 3: Συγκρίσεις θερμογραφικών μετρήσεων μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων

Μεταβλητές	Μάρτυρες (N=145)	Άσθενείς (N=326)	p-value
L DT	0.454 (0.168)	0.715 (0.436)	<0.001
R DT	0.427 (0.215)	0.783 (0.461)	<0.001
DTmax	0.539 (0.193)	0.913 (0.46)	<0.001
Υψηλή ΔΤ αμφοτερόπλευρη			
Όχι	135(100%)	264(80.9%)	<0.001
Ναι	0% (0)	62(19.02%)	
Υψηλή ΔΤ σε μία/δύο καρωτίδες			
Όχι	129(95.56%)	181(55.52%)	<0.001
Ναι	6(4.44%)	145(44.48%)	

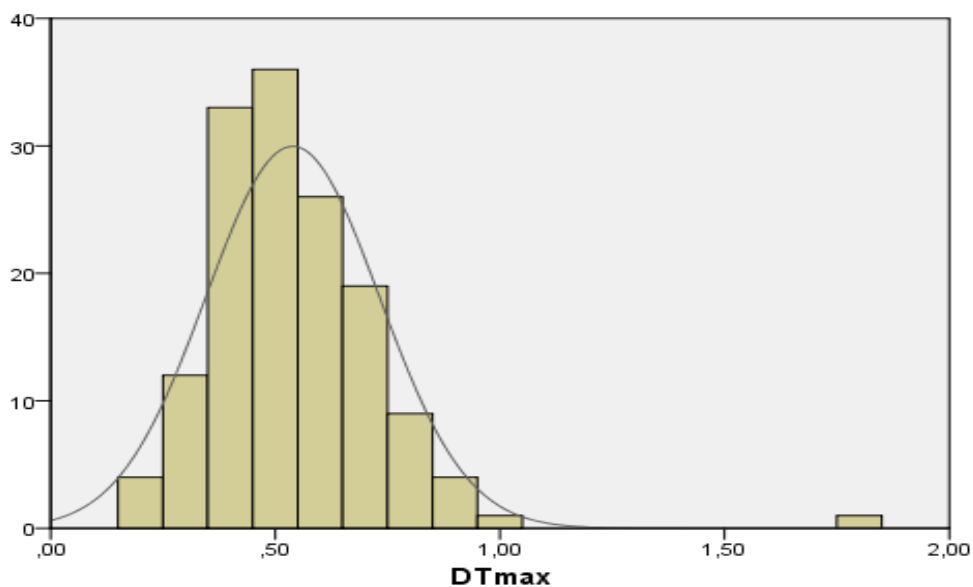
Πίνακας 4 : Συγκρίσεις (t-test) των τιμών cc-IMT και DT μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών για τους μάρτυρες.

Μεταβλητή	Μη καπνιστές (N=113)	Καπνιστές (N=32)	Σύνολο (N=145)	p-value
ccIMT L	0.433 (0.035)	0.439 (0.04)	0.435 (0.036)	0.434
ccIMT R	0.429 (0.032)	0.437 (0.038)	0.431 (0.033)	0.265
ccIMTmax	0.446 (0.029)	0.456 (0.034)	0.448 (0.03)	0.098
L DT	0.442 (0.169)	0.497 (0.16)	0.454 (0.168)	0.106
R DT	0.403 (0.175)	0.513 (0.306)	0.427 (0.215)	0.01
	0.517 (0.162)	0.616 (0.265)	0.539 (0.193)	0.01

Πίνακας 5: Συγκρίσεις (t-test) των τιμών cc-IMT και DT ανάλογα με το ΔΜΣ για τους μάρτυρες.

Μεταβλητή	Νορμοβαρής(N=119)	Υπερβ/Παχύς(N=26)	Σύνολο(N=145)	p-value
ccIMT L	0.434 (0.035)	0.439 (0.041)	0.435 (0.036)	0.476
ccIMT R	0.43 (0.033)	0.437 (0.034)	0.431 (0.033)	0.323
ccIMTmax	0.447 (0.03)	0.453 (0.032)	0.448 (0.03)	0.36
L DT	0.445 (0.164)	0.5 (0.181)	0,454 (0.168)	0.127
R DT	0.414 (0.219)	0.485 (0.189)	0.427 (0.215)	0.131
	0.529 (0.196)	0.581 (0.174)	0.539 (0.193)	0.22

Διάγραμμα 1: τυπική απόκλιση τιμών ΔΤ



Πίνακας 6 : Συσχέτιση (Pearson) των τιμών DT δεξιών και αριστερών καρωτίδων

	Ασθενείς ΣΝ	Μάρτυρες
Pearson's rho	0.512	0.077
p-value	<0.001	0.360

Πίνακας 7 : Συσχέτιση (Pearson) των μέγιστων τιμών DT και των μέγιστων τιμών cclMT

	Ασθενείς ΣΝ	Μάρτυρες	Σύνολο
Pearson's rho	0.068	0.381	0.375
p-value	0.222	<0.001	<0.001

Πίνακας 8: Συσχέτιση (Pearson) των μέγιστων τιμών DT και των μέγιστων τιμών IMT

	Ασθενείς ΣΝ
Pearson's rho	0.186
p-value	0.001

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αθηρωμάτωση των αρτηριών συνιστά μια διαδικασία άθροισης υλικού πλούσιου σε εστέρες χοληστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα. Πρόκειται για μια χρόνια φλεγμονώδη διεργασία στο αρτηριακό τοίχωμα με συσσώρευση μακροφάγων και διαταραχή στην άθροιση και απομάκρυνση της χοληστερόλης. Παρά τον μακρύ χρόνο ωρίμανσης της, οι θρομβωτικές της επιδεινώσεις, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) εκδηλώνονται αιφνίδια.

Ο διάχυτος χαρακτήρας της φλεγμονής έχει μελετηθεί εκτενώς στα στεφανιαία αγγεία με έρευνες ενδοαγγειακού υπερηχογραφήματος και οπτικής συνεκτικής τομογραφίας^{4,106}, αλλά και ενδοαγγειακής θερμογραφίας⁵² σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η παρούσα μελέτη έρχεται να προσθέσει δεδομένα όσον αναφορά στην ανίχνευση φλεγμονής καρωτίδων με τη μέθοδο της ακτινομετρίας μικροκυμάτων σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο. Ουσιαστικά, επικυρώνει την ακρίβεια της μεθόδου αφού εφαρμόζεται και σε υγιή άτομα, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με αυτά των ασθενών. Αναλυτικότερα, το δείγμα της μελέτης αποτελείται συνολικά από 471 άτομα, 326 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 145 μάρτυρες. Στο σύνολο του δείγματος το 85,6% ήταν άνδρες. Το 77% των ασθενών και το 0,7% των μαρτύρων είχαν διάγνωση δυσλιπιδαιμίας και το 47% του συνολικού δείγματος είχε διαγνωστεί με υπέρταση. Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου είχε το 47% των ασθενών και το 8% των μαρτύρων. Το σύνολο των καπνιστών στο δείγμα ήταν 39% με το 46% των ασθενών και το 22% των μαρτύρων να είναι καπνιστές. Φυσιολογικό Δείκτη Μάζας Σώματος είχε το 82% των μαρτύρων και το 15% των ασθενών.

Οι ασθενείς με ΣΝ εμφανίζουν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια, με τις μέσες μέγιστες τιμές ΔΤ να φτάνουν ως και 0.913. Ο Τούτουζας και οι συν⁷ κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα με μελέτες με ενδοαγγειακή θερμογραφία, υποδεικνύοντας τον διάχυτο χαρακτήρα της φλεγμονής.

Τα στοιχεία για τη συμμετρία στον βαθμό φλεγμονής των καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών είναι αλληλοαναιρούμενα. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ¹⁸FDG αποτελεί σήμερα τη μέθοδο αναφοράς στην ποσοτικοποίηση της φλεγμονής στα αγγεία της περιφέρειας. Κλινική μελέτη 21

ασθενών με συνδυαστική καρωτιδική και περιφερική αγγειακή νόσο κατέδειξε σημαντική συσχέτιση στον βαθμό πρόσληψης του ιχνηθέτη μεταξύ των καρωτίδων ($r=0,64$, $p<0.05$) και των μηριαίων αρτηριών ($r=0,95$, $p<0,001$) στον ίδιο ασθενή καταδεικνύοντας διάχυτη φλεγμονή⁸⁷.

Πρόσφατη μελέτη με τη χρήση θερμογραφικών μετρήσεων με τη μέθοδο της MWR μεταξύ 200 ασθενών με στεφανιαία νόσο και 50 ασθενών με μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ και νόσο καρωτίδων άμφω ανέδειξε το διάχυτο χαρακτήρα της φλεγμονής στην αθηρωματική νόσο⁹¹. Ωστόσο σε πρόσφατη έρευνα με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας σε ασθενείς με νόσο καρωτίδων άμφω αναδείχθηκε υψηλός βαθμός συμμετρίας στον όγκο και το πάχος του τοιχώματος, αλλά χαμηλή συμμετρία στα λειτουργικά χαρακτηριστικά όπως η ενδοπλακική αιμορραγία⁶.

Στο παρόν τμήμα της έρευνας βρέθηκε ότι σε ασθενείς με ΣΝ υπάρχει μία θετική και μέτρια προς ισχυρή συσχέτιση των τιμών ΔΤ δεξιάς και αριστερής καρωτίδας ($r=0.512$ $p<0.001$) ενώ στους μάρτυρες δεν υπάρχει καμία συσχέτιση.

Οι μετρήσεις των θερμοκρασιών στους υγιείς εμφανίζουν κανονική κατανομή με μικρή σταθερή απόκλιση αναδεικνύοντας την αξία της μεθόδου σαν βιοδείκτη

Ενδιαφέρον εύρημα είναι επίσης η ανεύρεση υψηλότερων θερμοκρασιών στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές στην ομάδα των υγιών, (0.513 vs 0.403 για την αριστερή καρωτίδα και 0.616 vs 0.517 για την δεξιά καρωτίδα. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η αγγειακή φλεγμονή είναι μια βασική διαδικασία στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα προκαλεί περίπου 20% έως 25% αύξηση στον αριθμό των λευκο-κυττάρων του περιφερικού αίματος¹⁰⁷. In vivo, το κάπνισμα συσχετίζεται με αυξημένο επίπεδο πολλαπλών δεικτών φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του παράγοντα της ιντερλευκίνης-6¹⁰⁸.

Τοπική στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ένα πρώιμο συμβάν της αθηροσκλήρωσης. Οι αυξήσεις των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών αυξάνουν τα λευκοκύτταρα στο ενδοθήλιο και η αλληλεπίδραση των κυττάρων οδηγεί σε λευκοκυττάρωση. Πράγματι, η VCAM-1(πρωτεΐνη προσκόλλησης αγγειακού κυττάρου), ICAM-1(μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης), τα επίπεδα E-σελεκτίνης είναι υψηλότερα

στους καπνιστές¹⁰⁹. Όλα τα προηγούμενα μόρια συντελούν θετικά στην δημιουργία της φλεγμονής στο ενδοθήλιο

Δεδομένα αναδεικνύουν τη σημαντική προγνωστική αξία της ακτινομετρίας μικροκυμάτων με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών εκδηλώσεων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αυξημένες τιμές ΔΤ στις καρωτίδες αρτηρίες άμφω. Στην παρούσα έρευνα βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν αυξημένες τιμές σε σχέση με τους μάρτυρες τόσο στις υπερηχογραφικές μετρήσεις καρωτιδικής πλάκας που αφορούσαν στη μέτρηση του cclMTmax (0.942 vs 0.448) όσο και στις θερμογραφικές μετρήσεις που αφορούσαν στη μέτρηση της ΔΤ max (0.913 vs 0.539). Ενώ αυξημένη ΔΤ παρατηρήθηκε σε τουλάχιστον μία καρωτίδα στο 44.5 % των ασθενών. Επίσης η διασπορά των τιμών ΔΤ στον υγιή πληθυσμό ακολουθεί την κανονική κατανομή, γεγονός που καταδεικνύει την ποιότητα των θερμογραφικών μετρήσεων. Οι δύο τιμές στο σύνολο του δείγματος που παρουσίασαν απόκλιση (τιμές>0.9) μπορούν να θεωρηθούν ως σφάλμα μέτρησης.

Η ακτινομετρία μικροκυμάτων μέσα από τη ανίχνευση διαταραχών στα λειτουργικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες για την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και να συμβάλλει στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων.

Η μέθοδος αναφοράς στην ποσοτικοποίηση της φλεγμονής είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ¹⁸FDG. Ωστόσο η εφαρμογή της στην κλινική πράξη για τη διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου καθίσταται δύσκολη λόγω της έκθεσης των ασθενών σε ακτινοβολία αλλά και του αυξημένου κόστους. Στο σημείο αυτό έρχεται η ακτινομετρία μικροκυμάτων, ως νέο διαγνωστικό εργαλείο, να διεκδικήσει τη θέση της στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της αθηρωμάτωσης καθώς η χρήση της είναι αβλαβής, απλή και οικονομική.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η βαθμονόμηση του συστήματος MWR διενεργήθηκε τοποθετώντας έναν υπέρυθρο αισθητήρα στο δέρμα των υπό εξέταση ατόμων. Λόγω του ότι η θερμοκρασία των ιστών είναι υψηλότερη απ' αυτή του δέρματος μετρήθηκε η ΔΤ και όχι η θερμοκρασία σε απόλυτη τιμή.

Ο αισθητήρας της MWR δέχεται και μετρά τη θερμοκρασία απ' όλο τον όγκο του υπό εξέταση τμήματος, ως εκ τούτου η μέγιστη θερμοκρασία και η μετρούμενη ΔΤ υποεκτιμάται.

Το βάθος της μέγιστης διείσδυσης εξαρτάται από τις διαφορετικές διηλεκτρικές ιδιότητες των ιστών και το μήκος κύματος που χρησιμοποιήθηκε.

Στο δείγμα η παρουσία γυναικών ήταν σημαντικά μικρότερη από των ανδρών.

Η ηλικία των υγιών μαρτύρων ήταν κατά πολύ μικρότερη των ασθενών

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο υπάρχει θετική (μέτρια προς ισχυρή) συσχέτιση του βαθμού φλεγμονής μεταξύ δεξιάς και αριστερής καρωτίδας. Με τους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένες τιμές cclMT και ΔΤ σε σχέση με τους μάρτυρες. Επιπλέον στους μάρτυρες σε δύο υποαναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν βρέθηκαν ότι:

α) η ΔΤ σχετίζεται με το κάπνισμα, με τους καπνιστές να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές σε σχέση με τους μη καπνιστές

β) η ΔΤ δεν παρουσιάζει καμία συσχέτιση με τον Δείκτη Μάζας Σώματος. Τέλος οι μετρήσεις των θερμοκρασιών στους υγιείς εμφανίζουν κανονική κατανομή με μικρή σταθερή απόκλιση αναδεικνύοντας την αξία της μεθόδου σαν βιοδείκτη.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ, ΜΕΤΡΟΥΜΕΝΗ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΜΕΤΡΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ, ΜΕΤΑΞΥ ΥΓΙΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΓΝΩΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση στην αναγνώριση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και του ευάλωτου ασθενούς προκειμένου να βελτιωθούν οι στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας των αρτηριοσκληρωτικών ασθενειών, που αποτελούν τις κυριότερες αιτίες θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. Η ακτινομετρία μικροκυμάτων είναι μία μέθοδος που ανιχνεύει μη επεμβατικά και με ακρίβεια τις αλλαγές θερμοκρασίας στους ανθρώπινους ιστούς κι έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για τον υπολογισμό της θερμοκρασίας των αρτηριακών τοιχωμάτων, φανερώνοντας τον βαθμό φλεγμονής.

ΣΚΟΠΟΣ: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανίχνευση φλεγμονής καρωτίδων, με τη μέθοδο της Ακτινομετρίας Μικροκυμάτων(MWR), σε ασθενείς με γνωστή Στεφανιαία Νόσο και σε ομάδα υγιών και ο έλεγχος της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της διαφοράς θερμοκρασίας των καρωτίδων και της παρουσίας Στεφανιαίας Νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Το δείγμα αποτέλεσαν 326 ασθενείς με γνωστή Στεφανιαία Νόσο και 145 υγιείς μάρτυρες που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων και μέτρηση της θερμοκρασίας καρωτίδων με MWR. Οι αθηρωματικές πλάκες αξιολογήθηκαν υπερηχογραφικά ως προς την μορφολογία την ηχογένεια και την ομαλότητα τους. Ως θερμική ετερογένεια (ΔT) ορίστηκε η διαφορά θερμοκρασίας κατά μήκος της καρωτίδας μεταξύ της μέγιστης και της ελάχιστης τιμής. Εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμασία t-test και Pearson correlation και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο επίπεδο $<5\%$

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση μέγιστη τιμή του καρωτιδικού πάχους (ccIMTmax) βρέθηκε να είναι 0,942 για τους ασθενείς και 0,448 για τους μάρτυρες ($p<0.001$). Καρωτιδική πλάκα σε τουλάχιστον μία από τις δύο καρωτίδες παρατηρήθηκε στο 86% των ασθενών ενώ το 66% παρουσίασε πλάκα και στις δύο καρωτίδες. Στους μάρτυρες δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός καρωτιδικής πλάκας σε καμία από τις δύο καρωτίδες. Οι μέσες μέγιστες τιμές της θερμικής ετερογένειας (ΔT_{max}) παρατηρήθηκαν ως 0,913 στους ασθενείς και 0,539 στους μάρτυρες ($p<0.001$).

Υψηλή διαφορά θερμοκρασίας σε τουλάχιστον μία καρωτίδα παρατηρήθηκε συνολικά στο 44,5% των ασθενών και στο 4,5% των μαρτύρων ($p < 0.001$). Ειδικότερα στους μάρτυρες οι καπνιστές σημειώνουν μεγαλύτερες τιμές ΔΤ συγκριτικά με τους μη-καπνιστές ενώ ο ΔΜΣ δεν φάνηκε να συσχετίζεται

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Παρατηρήθηκε ότι ενώ στους μάρτυρες δεν υπάρχει καμία συσχέτιση στις τιμές (ΔΤ) δεξιάς και αριστερής καρωτίδας στους ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο υπάρχει μία θετική και μέτρια προς ισχυρή συσχέτιση. Παρατηρήθηκε ότι στους μάρτυρες η ΔΤ σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το κάπνισμα, με τους καπνιστές να σημειώνουν μεγαλύτερες τιμές ΔΤ από τους μη καπνιστές. Οι μετρήσεις των θερμοκρασιών στους υγιείς εμφανίζουν κανονική κατανομή με μικρή σταθερή απόκλιση αναδεικνύοντας την αξία της μεθόδου σαν βιοδείκτη.

COMPARISON OF CAROTID ARTERY INFLAMMATION, MEASURED BY MICROWAVE RADIOMETRY, AMONG HEALTHY AND PATIENTS WITH KNOWN CORONARY HEART DISEASE

ABSTRACT

OBJECTIVES: Increased vigilance is required to identify vulnerable atherosclerotic plaque and vulnerable patient in order to improve strategies for the prevention and treatment of atherosclerotic diseases, which are the main cause of death in civilized world. Microwave Radiometry is a method which detects non-invasively and accurately changes of temperature in human tissues and provides the possibility of safe use for the temperature measurement of arterial walls, indicating the level of inflammation.

PURPOSE: The goal of the present study is the detection of carotid artery inflammation, using Microwave Radiometry (MWR), in patients with known coronary heart disease and in healthy population. As well as the correlation between the carotid temperature difference and the presence of Coronary Disease.

METHODS: 326 patients with known Coronary Disease and a group of 145 healthy people were subjected to carotid ultrasound and carotid temperature measurements with MWR. Atherosclerotic plaques were evaluated sonographically regarding their morphology, την ηχογένεια and evenness. Thermal heterogeneity (ΔT) was assigned as maximal temperature along the carotid artery minus minimum.

RESULTS: Mean maximum value of the carotid intima-media thickness (ccIMTmax) was found 0,942 in patients and 0,448 in control group ($p < 0.001$). Carotid plaque in at least one of the two carotids was detected in 86% of patients while in 66% the plaque was detected in both carotid arteries. No carotid plaque formation was observed in the control group in either carotid artery. Mean maximum value of ΔT (ΔT_{max}) was observed as 0,913 in patients and 0,539 in control group ($p < 0.001$). High thermal heterogeneity in at least one carotid artery detected in total of 44.5% patients and 4.5% of control group ($p < 0.01$). More specifically in control group smoker's present higher levels of ΔT than no-smokers while BMI doesn't seem to correlate with high heterogeneity.

CONCLUSIONS: while in control group there is no correlation among (ΔT) right and left carotid artery in patients with known Coronary Disease there is a

positive and mediocre to strong correlation. It was observed also that in control group the ΔT is statistically significantly associated with smoking, with smokers showing higher ΔT values than non-smokers. Temperature measurements in control group show a normal distribution with a small standard deviation, indicating the value of the method as a biomarker.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rockman CB, Jacobowitz GR, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, et al. Focused screening for occult carotid artery disease: patients with known heart disease are at high risk. *Journal of vascular surgery*. 2004;39(1):44-51.
2. 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 fine evaluated for chest pain. *Stroke* 1999;30(5):1002-1007.
3. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, et all. The reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry: an international prospective observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events- study design. *American Heart Journal* 2006;151(4):786e1-10.
4. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study).*European Heart Journal* 2010;31(22): 2755-2764.
5. Toutouzas K, Benetos G, Karanassos A, Chatzizisis YS, Giannopoulos A, Tousoulis D. Vulnerable plaque imaging:updates on new pathobiological mechanisms. *European Heart Journal* 2015;36(45):3147-54.
6. Vergallo R, Ren X, Yonetsu TW, Kato K, Uemura S, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *American Heart Journal* 2014;167(1):59-67.
7. Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, Tsiamis E, Vaina S, et al. Elevated plaque temperature in non-culprit de novo atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47(2):301-306.
8. Toutouzas K, Grassos C, Drakopoulou M, Synetos A, Tsiamis E, Aggeli C, et al. First in vivo application of microwave radiometry in human carotids: a new noninvasive method for detection of local inflammatory activation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59(18):2 1645-1653.
9. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1622.

10. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, et al. AHA Conference Proceedings, Atherosclerotic Vascular Disease Conference, Writing Group III: Pathophysiology, *Circulation* 2004;109:2617-2625.
11. Martini FH. Blood vessels and circulation in fundamentals of anatomy and physiology. Prentice Hall Inc 1995.717-777.
12. Castelnovo P, Dallan L, Tschabitscher M. Surgical anatomy of the internal carotid artery: an Atlas for Skull Base Surgeons. Book. 2013.
13. Blausen gallery 2014, Wikiversity journal of medicine, available from URL:[https:// en.wikiversity.org](https://en.wikiversity.org).
14. Bang J, Dahl T, Bruinsma A, Kaspersen JH, Nagelhus, Hernes TA, et al. A new method for analysis of motion of carotid plaques from RF ultrasound images. *Ultrasound in Medicine & Biology* July 2003;29:967-976.
15. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
16. Στοιΐσης Ι. Υπολογιστική επεξεργασία και ανάλυση ακολουθιών εικόνων υπερήχων της καρωτίδας: Συσχέτιση με τη μηχανική συμπεριφορά του αρτηριακού τοιχώματος Αθήνα: Διδακτορική διατριβή, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο 2007.
17. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The Rotterdam study. *Circulation* 2002;105:2872-2877.
18. Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: A prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004;110:344-348.
19. Kistler JP, Ropper AH, Heros RC. Therapy of ischemic cerebral vascular disease due to atherothrombosis. (2). *The New England journal of medicine* 1984;311:100-105.
20. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108(14): 1664-1672.

21. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(2):77-86.
22. Moussa ID., Rundek T., JP. M. Asymptomatic carotid artery stenosis: Risk stratification and management. London: Informa Healthcare; 2007.
23. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the framingham study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.
24. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne stroke registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1988;19:1083-1092.
25. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The stroke data bank: Design, methods, and baseline characteristics. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1988;19:547-554.
26. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35(2):426-31.
27. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991;22(3)312-318.
28. Statistics S. [Http://www.Strokecenter.Org/patients/aboutstroke/strokestatistics/](http://www.Strokecenter.Org/patients/aboutstroke/strokestatistics/).
29. Perkins WJ, Lanzino G, Brott TG. Carotid stenting vs endarterectomy: New results in perspective. *Mayo Clinic proceedings* 2010;85:1101-1108.
30. Vemmos KN, Bots ML, Tsiouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS, et al. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: The arcadia stroke registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999;30:363-370.
31. Organization WH. The world health report 2004. The world health report. Geneva: the World Health Organization. 2004.
32. Vasiliadis AV, Zikic M. Current status of stroke epidemiology in Greece: A panorama. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2014;48:449-457.
33. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
34. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid

artery stenosis: A systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34:1324-1332.

35. *Lancet* 1998, May;9:351.9113:1372-3.

36. North american symptomatic carotid endarterectomy trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991;22:711-720.

37. Mrc european carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European carotid surgery trialists' collaborative group. *Lancet* 1991;337:1235-1243.

38. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP, Barnett HJ. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European carotid surgery trialists' collaborative group. *Stroke;a journal of cerebral circulation* 1994;25:2435-2439.

39. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.

40. Golemati S, Stoitsis, Nikita KS. Motion analysis of the carotid artery wall and plaque using b-mode ultrasound. *Vascular Disease Prevention* Nov2007;4:296-302.

41. Hairong S, Varghese T, Dempsey R S, Salamat MS, Zagzebski J A. Relationship between ultrasonic attenuation, size and axial strain parameters for ex-vivo atherosclerotic carotid plaque. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2008;34:1666-1677.

42. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: Gray-scale and Doppler us diagnosis-society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Radiology* 2003;229:340-346.

43. Ammar AD, Mullins JR. Incidence of bilateral intraplaque hemorrhage in carotid artery disease. *Cardiovasc Surg* 1993;1(6):717-9.

44. Tsuruda JS, Saloner D, Anderson C. Noninvasive evaluation of cerebral ischemia. Trends for the 1990s. *Circulation* 1991;83:1176-189.

45. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echo lucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015;46:91-97.

- 46.** Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-133.
- 47.** Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-795.
- 48.** Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000087.
- 49.** Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-296.
- 50.** Dawson DL, Zierler RE, Strandness DE Jr., Clowes AW, Kohler TR. The role of duplex scanning and arteriography before carotid endarterectomy: a prospective study. *J Vasc Surg* 1993; 18(4): 673-80; discussion 80-83.
- 51.** Nederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, Elgersma OE, Buskens E, Hunink MG, et al. Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing. *Stroke* 2002; 33(8): 2003-2008.
- 52.** Bluth EI, Kay D, Merritt CR, Sullivan M, Farr G, Mills NL, et al. Sonographic characterization of carotid plaque: Detection of hemorrhage. *Ajr* 1986;146:1061-1065.
- 53.** Fujitani RM, Mills JL, Wang LM, Taylor SM. The effect of unilateral internal carotid arterial occlusion upon contralateral duplex study: Criteria for accurate interpretation. *J Vasc Surg* 1992;16:459-467; discussion 467-468.
- 54.** Heliopoulos J, Vadikolias K, Piperidou C, Mitsias P. Detection of carotid artery plaque ulceration using 3-dimensional ultrasound. *J Neuroimaging* 2011; 21(2): 126-131.
- 55.** Al Muhanna K, Hossain MM, Zhao L, Fischell J, Kowalewski G, Dux M, et al. Carotid plaque morphometric assessment with three-dimensional ultrasound imaging. *Journal Vascular Surgery* 2015;61(3):690-697.

- 56.** Landry A, Spence JD, Fenster A. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke* 2004; 35(4): 864-869.
- 57.** Makris GC, Lavidia A, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaides AN. Three-dimensional ultrasound imaging for the evaluation of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011; 219(2): 377-383.
- 58.** Markus HS, Brown MM. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke* 1993; 24(1): 1-5.
- 59.** Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990; 21(3): 415-423.
- 60.** van Zuijlen EV, Moll FL, Vermeulen FE, Mauser HW, van Gijn J, Ackerstaff RG. Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke* 1995; 26(2): 210-213.
- 61.** Ritter MA, Theismann K, Schmiedel M, Ringelstein EB, Dittrich R. Vascularization of carotid plaque in recently symptomatic patients is associated with the occurrence of transcranial microembolic signals. *Eur J Neurol* 2013; 20(8): 1218-1221.
- 62.** Spence JD, Tamayo A, Lowie SP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36(11):2373-2378.
- 63.** Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011;77(8):751-8.
- 64.** Dong L, Kerwin WS, Ferguson MS, Li R, Wang J, Chen H, et al. Cardiovascular magnetic resonance in carotid atherosclerotic disease. *J CardiovascMagnReson* 2009;11:53.
- 65.** Leclerc X, Godefroy O, Pruvo JP, Leys D. Computed tomographic angiography for the evaluation of carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26:1577-1581.
- 66.** <http://radiopaedia.org/images/466628>
- 67.** Bowen BC, Quencer RM, Margosian P, Pattany PM. MR angiography of occlusive disease of the arteries in the head and neck: Current concepts. *AJR. American journal of roentgenology* 1994;162:9-18.

- 68.** Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lovblad KO, Wright VL, Janket SJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:2237-2248.
- 69.** Cronenwett. *Rutherford's Vascular Surgery*. 7th Edition ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
- 70.** Corti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A. Spiral computed tomography: A novel diagnostic approach for investigation of the extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation* 1998;98:984-989.
- 71.** Doyle AJ, Stone JJ, Carnicelli AP, Chandra A, Gillespie DL. CT Angiography-derived Duplex Ultrasound Velocity Criteria in Patients with Carotid Artery Stenosis. *Annals of vascular surgery* 2014;28(5):1219-1226.
- 72.** de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, van Sambeek MR, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006;26(10):2366-2372.
- 73.** Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Phillips CD, Kramer CM. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR American journal of roentgenology* 2005;184(1):295-298.
- 74.** Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-18.
- 75.** Morishige K, Kacher DF, Libby P, Josephson L, Ganz P, Weissleder R, et al. High-resolution magnetic resonance imaging enhanced with superparamagnetic nanoparticles measures macrophage burden in atherosclerosis. *Circulation* 2010;122:1707-1715.
- 76.** Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: Possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-1451.
- 77.** Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 Jul 18;48(2):236-243.

- 78.** Giannoni MF, Vincenzini E, Citone M, Ricciardi MC, Irace L, et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. *European journal of the European Society for Vascular Surgery* 2009 Jun;37(6):722-727.
- 79.** Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, Gerber BL, Vanoverschelde JL. Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1961-1979.
- 80.** Wen Q, Wan S, Liu Z, Xu S, Wang H, Yang B. Ultrasound contrast agents and ultrasound molecular imaging. *J Nanosci Nanotechnol* 2014;14(1):190-209.
- 81.** Zhu Y, Deng YB, Liu YN, Bi XJ, Sun J, Tang QY, et al. Use of carotid plaque neovascularization at contrast-enhanced us to predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Radiology* 2013;268:54-6.gu
- 83.** Ten Kate GL, van den Oord SC, Sijbrands EJ, van der Lugt A, de Jong N, Bosch JG, et al. Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis. *Journal of vascular surgery*. 2013;57(2):539-546.
- 84.** Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C57-68.
- 85.** Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1818-1824.
- 86.** Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18f]- fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-2711.
- 87.** Tahara N, Kai H, Nakaura H, Mizoguchi M, Ishibashi M, et al. The prevalence of inflammation in carotid atherosclerosis: Analysis with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007;28:2243-2248.
- 88.** Kim TN, Kim S, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Vascular inflammation in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: Analysis with 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:142-148.
- 89.** Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah AS, Calvert PA, Craighead FH, et al. 18f-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-

risk coronary atherosclerotic plaques: A prospective clinical trial. *Lancet* 2014;383:705-713.

90. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S, et al. 18f-fdg pet/ct identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med* 2009;50:1611-1620.

91. Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, Hannon N, Foran P, Grant T, et al. Carotid plaque inflammation on 18ffluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol* 2012;71:709-718.

92. Barrett AH, Myers PC. Subcutaneous temperatures: A method of noninvasive sensing. *Science New York* 1975;190:669-671.

93. Barrett AH, Myers PC. Microwave thermography: A method of detecting subsurface thermal patterns. *Bibliotheca radiologica* 1975:45-56.

94. Barrett AH, Myers PC, Sadowsky NL. Microwave hermography in the detection of breast cancer. *Ajr* 1980;134:365-368.

95. Zampeli E, Raftakis I, Michelogona A, Nikolaou C, Elezoglou A, et al. Detection of subclinical synovial inflammation by microwave radiometry. *PLoS One* 2013;8(5):e64606.

96. Toutouzas K, Grassos H, Synetos A, Drakopoulou M, Tsiamis E, Moldovan C, et al. A new non-invasive method for detection of local inflammation in atherosclerotic plaques: Experimental application of microwave radiometry *Atherosclerosis* 2011;215:82-89.

97. Toutouzas K, Drakopoulou M, Aggeli C, Nikolaou C, Felekos I, Grassos H, et al. In vivo measurement of plaque neovascularisation and thermal heterogeneity in intermediate lesions of human carotid arteries. *Heart (British Cardiac Society)* 2012.

98. Toutouzas K, Benetos G, Drakopoulou M, Michelongona A, Nikolaou C, Masoura C et al. Morphological and functional assessment of carotid plaques have similar prepredictive accuracy for coronary artery disease. *Stroke* 2013;44:2607-2609.

99. Toutouzas K, Benetos G, Drakopoulou M, Bounas P, Tsekoura D, Stathogiannis K, et al. Insights from a thermography based method suggesting higher carotid inflammation in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetes Metab* 2014; 40:431-438.

- 100.** Toutouzas K, Benetos G, Drakopoulou M, Deligianni C, Spengos K, Stefanadis C, et al. Incremental predictive value of carotid inflammation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015;46:272-274.
- 101.** Benetos G, Toutouzas K, Koutagiar I, Georgakopoulos A, et al. Carotid plaque temperatures assessed noninvasively by microwave radiometry are associated with FDG-pet uptake. *Eur Heart J Cardiovasc* 2016;134:A15851.
- 102.** Benetos G, Toutouzas K, Matsoukis I, Drakopoulou M, Mitropoulou F, et al. Female gender is independently associated with increased carotid temperatures in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2016;219:130-135.
- 103.** Benetos G, Toutouzas K, Drakopoulou M, Nikolaou C, Bounas P, et al. Increased one year cardiovascular event rate in patients with coronary artery disease and bilateral carotid artery inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10_S).
- 104.** Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
- 105.** Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the mrc european carotid surgery trial (ecst). *Lancet*.1998;351:1379-1387.
- 106.** Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993;80:1274-1277.
- 107.** Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–6755.
- 108.** Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167–2176.
- 109.** Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defenses. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:485–489.