

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

---

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**

**ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ**

**Δ/της: Καθηγητής κ Δημήτριος Τούσουλης**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ  
ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗ  
ΧΡΗΣΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΣΥΝΕΚΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ.  
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ.**

**ΣΑΚΚΑΛΗ ΕΛΕΝΗ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ - ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**Επιβλέπον Μέλος ΔΕΠ: κ Ηλιόπουλος Δημήτριος**

**Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Ηλιόπουλος Δημήτριος**, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιβλέπων Καθηγητής
2. **Τούτουζας Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών
3. **Στεφανάδης Χριστόδουλος**, Ομότιμος και Επίτιμος Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Ηλιόπουλος Δημήτριος**, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιβλέπων Καθηγητής
2. **Τούτουζας Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών
3. **Στεφανάδης Χριστόδουλος**, Ομότιμος και Επίτιμος Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών
4. **Τσιάμης Ελευθεριος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών
5. **Αγγέλη Κωνσταντίνα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών
6. **Αλεξόπουλος Δημήτριος**, , Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών
7. **Τούσουλης Δημήτριος**, Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

ΣΤΟ ΓΙΟ ΜΟΥ ,  
ΕΡΡΙΚΟ  
ΚΑΙ  
ΣΤΗ ΜΕΝΤΟΡΑ ΜΟΥ,  
ΚΩΝ/ΝΑ ΜΠΟΥΚΗ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>I. Επιδημιολογία και Παθογένεια</b> .....	<b>6</b>
A. Επιδημιολογία .....	6
a) Ελλάδα .....	8
B. Παθογένεση .....	10
i) Ανατομία του αρτηριακού τοιχώματος .....	10
ii) Το ενδοθήλιο .....	11
iii) Σχηματισμός πλάκας .....	15
<b>II. Μηχανισμός πρόκλησης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου</b> .....	<b>19</b>
1) Ρήξη πλάκας με συστηματική φλεγμονή .....	20
2) Ρήξη πλάκας χωρίς συστηματική φλεγμονή .....	22
3) Διάβρωση πλάκας .....	24
4) Πλάκα χωρίς θρόμβο .....	26
<b>III. Μη επεμβατική αξιολόγηση ευάλωτων πλακών</b> .....	<b>28</b>
1) Αξονική Στεφανιογραφία. (Multidetector computed tomography, MDCT) .....	28
2) Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic resonance imaging, MRI) .....	31
3) Πυρηνική απεικόνιση (Nuclear imaging, SPECT, PET) .....	31
4) Υπερηχογραφική απεικόνιση (Ultrasound imaging) .....	33
<b>IV. Ενδαγγειακές τεχνικές απεικόνισης της ευάλωτης πλάκας</b> .....	<b>34</b>
1) Συμβατική Ενδοαγγειακή Υπερηχογραφία (Intravascular Ultrasound-IVUS) .....	34
2) Ενδοαγγειακή Υπερηχογραφία με Εικονική Ιστολογία (Virtual Histology IVUS-VH-IVUS) .....	35
3) Ενδαγγειακή Υπερηχογραφία Ενσωματωμένης Οπισθοσκέδασης (IVUS-IB-IVUS) .....	35
4) Ελαστογραφία βασισμένη σε Ενδαγγειακή Υπερηχογραφία .....	37
5) Αγγειοσκοπία .....	37
6) Φασματοσκοπία .....	38
7) Ενδοφλέβια μαγνητική τομογραφία (Intravenous Magnetic Resonance Imaging - IV-MRI) ....	39
8) Θερμογραφία .....	40
9) Ανίχνευση διατμητικής τάσης με υπερήχους .....	40
<b>V. Εισαγωγή στην οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT)</b> .....	<b>42</b>
1) Ιστορική αναδρομή της εξέλιξης της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας .....	42
2) Βασικές αρχές της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας .....	43
3) Διαθέσιμα συστήματα οπτικής συνεκτικής τομογραφίας .....	46
4) Εξοπλισμός ενός συστήματος οπτικής συνεκτικής τομογραφίας .....	48
5) Πρωτόκολλα απεικόνισης στην οπτική συνεκτική τομογραφία .....	49
i. Πρωτόκολλο απεικόνισης για το σύστημα πρώτης γενιάς TD-OCT .....	49
a. με εγγύς απόφραξη με μπαλόνι .....	49
b. μη αποφρακτικής τεχνικής με έγχυση διαλύματος .....	50
ii. Πρωτόκολλο απεικόνισης για το σύστημα δεύτερης γενιάς FD-OCT .....	50
6) Ασφάλεια της εξέτασης με την οπτική συνεκτική τομογραφία .....	51

<b>VI. Εκτίμηση ποιοτικών χαρακτηριστικών με τη μέθοδο της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας</b> .....	<b>52</b>
1) Αίμα .....	52
2) Μορφολογία Πλάκας .....	52
3) Φυσιολογικό Αγγειακό Τοίχωμα .....	52
4) Αθηροσκληρωτική πλάκα ή αθήρωμα .....	53
5) Ινώδης πλάκα .....	53
6) Ινοασβεστώδης πλάκα .....	53
7) Νεκρωτικός πυρήνας .....	53
8) Ινώδης κάψα .....	55
9) Ινωδοαθήρωμα .....	55
10) Ινοαθήρωμα με λεπτή ινώδη κάψα .....	56
11) Συσσωρεύσεις μακροφάγων .....	56
12) Αγγεία του έσω χιτώνα .....	56
13) Κρύσταλλοι χοληστερόλης .....	57
14) Θρόμβος .....	57
15) Μικτές βλάβες .....	58
16) Ασταθείς βλάβες και ευάλωτη πλάκα .....	60
17) Ρήξη πλάκας .....	60
18) Εξέλκωση της πλάκας .....	60
19) Διάβρωση .....	60
20) Οζίδιο ασβεστίου .....	62
21) Εκτίμηση του stent .....	63
i. Πρόπτωση .....	63
ii. Ατελής εναπόθεση stent .....	63
iii. Θρόμβος .....	64
iv. Κάλυψη των struts .....	64
v. Επαναστένωση .....	66
vi. Βιοαπορροφήσιμα stents .....	67
vii. Διαχωρισμοί .....	68

<b>VII. Καθοδήγηση της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης</b> .....	<b>69</b>
1) Ενδαγγειακή απεικόνιση σε PCI .....	73
2) OCT καθοδήγηση σε σύγκριση με την αγγειογραφική καθοδήγηση .....	74
3) OCT καθοδήγηση σε σύγκριση με την IVUS καθοδήγηση .....	75

<b>VIII. Αξιολόγηση των μηχανισμών αποτυχίας της ενδοπρόθεσης</b> .....	<b>76</b>
1) Επαναστένωση και θρόμβωση του stent DES .....	76
2) Θρόμβωση των βιοαπορροφήσιμων stent .....	79
3) Συμπεράσματα .....	79

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

a) Περίληψη .....	84
b) Abstract .....	85

I. Εισαγωγή.....	86
1) Σκοπός της παρούσας μελέτης.....	86
2) Μέθοδος.....	87
i) Υπό μελέτη πληθυσμός.....	87
ii) Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.....	87
iii) Ορισμοί.....	87
iv) Καταγραφή ιστορικού.....	88
v) Μέθοδος Στεφανιογραφίας.....	88
vi) Ανάλυση Στεφανιογραφικής Απεικόνισης.....	89
II. Ανάλυση Απεικονιστικών τομών Οπτικής Συνεκτικής Τομογραφίας (OCT) .....	89
i. Απεικόνιση OCT .....	89
ii. Ανάλυση και μετρήσεις απεικόνισης OCT .....	90
III. Στατιστική ανάλυση.....	91
IV. Αποτελέσματα.....	92
1) Κλινική έκβαση ασθενών.....	95
2) Συζήτηση.....	95
3) Συχνότητα εμφάνισης και οι προγνωστικοί δείκτες των διαχωρισμών στα άκρα των ενδοπροθέσεων.....	96
4) Διαχωρισμοί στα άκρα και πρόγνωση.....	96
5) Περιορισμοί.....	97
V. Συμπεράσματα.....	98
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	106

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

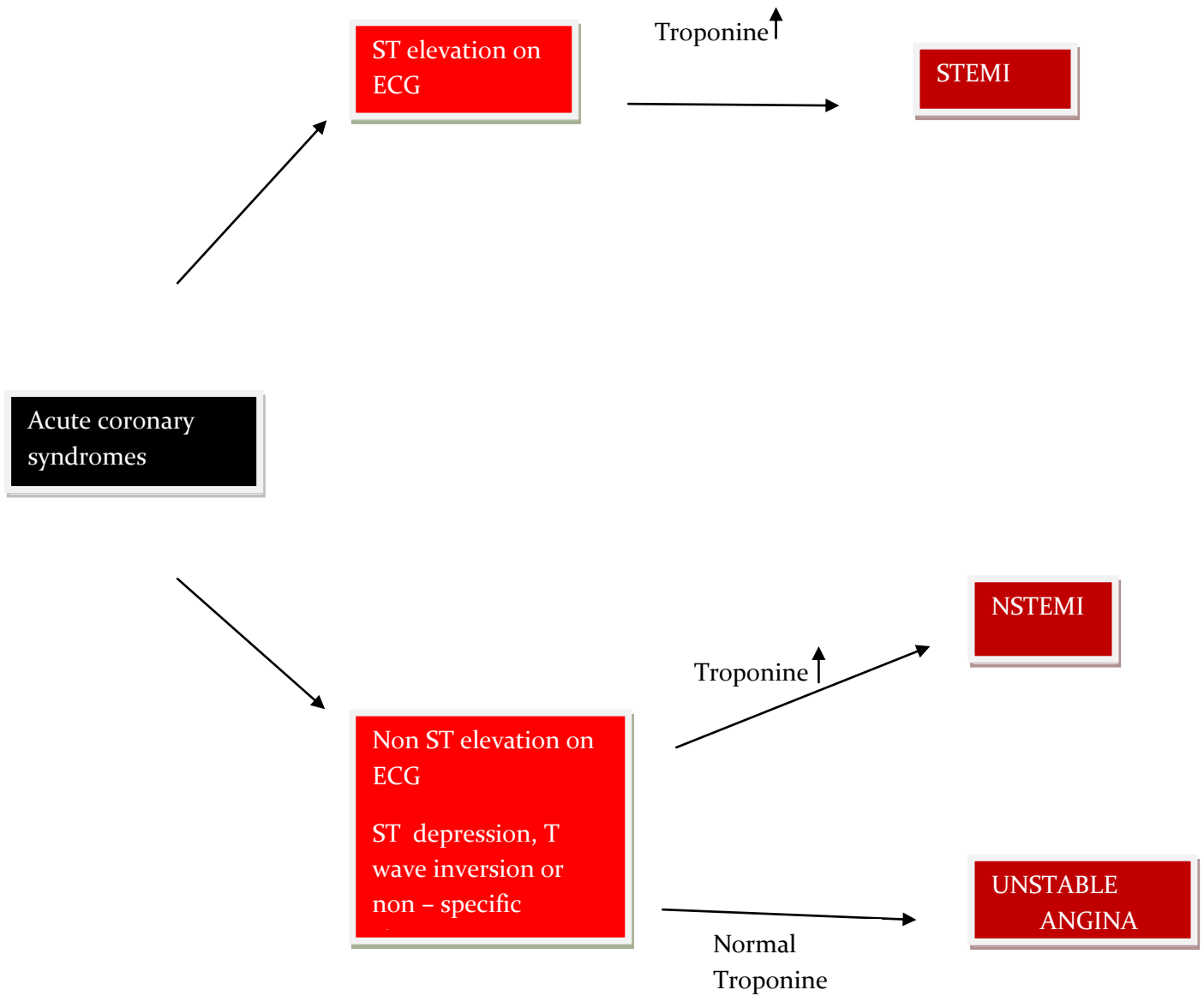
# I. Επιδημιολογία και Παθογένεια της Στεφανιαίας νόσου

## A. Επιδημιολογία

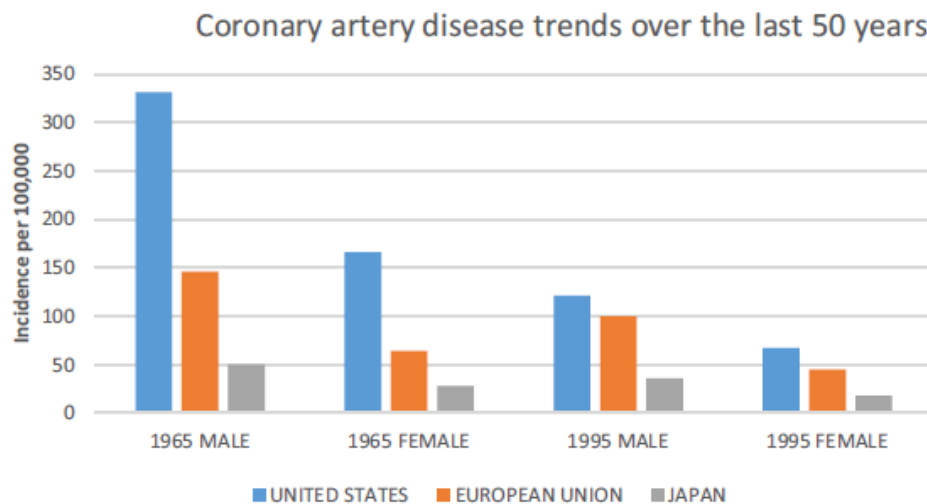
Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον ανεπτυγμένο κόσμο (1-14) αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 33% του συνόλου των θανάτων σε άτομα ηλικίας άνω των 35 ετών(15-19) Δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι 17,6 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από στεφανιαία νόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες ενώ περισσότεροι από 1 εκατομμύριο ασθενείς εισάγονται στο νοσοκομείο με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ετησίως (16-19). Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζεται συνήθως στην έκτη δεκαετία της ζωής, με μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης 68 έτη (εύρος: 56-79) και αναλογία άνδρα προς γυναίκα περίπου 3: 2(16,20) Αν και η στεφανιαία νόσος μειώθηκε στο γενικό πληθυσμό κατά την τελευταία δεκαετία, μειώθηκε σε πολύ μικρότερο βαθμό στους νεαρούς ενήλικες, ιδιαίτερα στις γυναίκες.(19,20) Αυτή η μετατόπιση στη δημογραφική θνησιμότητα μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση της διάγνωσης του οξέως εμφράγματος χωρίς ανάρσπαση του ST (NSTEMI) , με το οξύ έμφραγμα με ανάρσπαση του ST (STEMI) να αποτελεί μόνο το ένα τρίτο όλων των εκδηλώσεων του οξέως στεφανιαίου συνδρόμου(11). (Σχήμα 1). Η εξέλιξη αυτή στην έγκαιρη διάγνωση του NSTEMI είναι πιθανό να αντικατοπτρίζει πιο ακριβείς διαγνωστικές εξετάσεις όπως δοκιμασίες τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας, καθώς και ευρεία ενημέρωση κοινού για την συμπτωματολογία του οξέως στεφανιαίου συνδρόμου. Επιπλέον, η βελτιωμένη επιβίωση που ακολουθεί το έμφραγμα του μυοκαρδίου στις Ηνωμένες Πολιτείες οφείλεται εν μέρει στις νέες φαρμακοθεραπείες αλλά κυρίως στη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), που δεν είναι συνήθως διαθέσιμη στις αναπτυσσόμενες χώρες.(21) Τα τελευταία 30 χρόνια παρατηρείται πτωτική τάση της στεφανιαίας νόσου (Εικόνα1) στις ανεπτυγμένες χώρες, με μια πιο εντυπωσιακή μείωση της διάγνωσης STEMI σε σύγκριση με το NSTEMI.(22) Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, λόγω της συνεχούς εκβιομηχάνισης και ταχείας αστικοποίησης που προωθούν αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφικές αλλαγές καθώς και φαρμακολογικές εξελίξεις, διαπιστώνουμε μια επιδημιολογική μετάβαση από μολυσματικές ασθένειες και λιμό ως κύριες αιτίες θανάτου σε μη μεταδοτικές όπως η στεφανιαία νόσος.(23) Προβλέφθηκε στα μέσα έως τα τέλη της δεκαετίας του ενενήντα ότι η στεφανιαία νόσος θα είναι η κύρια αιτία θανάτου το 2020 στις αναπτυσσόμενες ή "πρόσφατα εκβιομηχανισμένες" χώρες.(24) Αυτή η πρόβλεψη θα επηρεάσει πιθανώς εκείνους στην υψηλότερη κοινωνικοοικονομική τάξη σε σύγκριση με τους πολίτες χαμηλού εισοδήματος λόγω της έκθεσής τους στη δυτική διατροφή και καθιστική ζωή.



**ΣΧΗΜΑ 1.** Ταξινόμηση Στεφανιαίων Συνδρόμων



Σημειώνεται ότι η επιτυχής αντιστροφή των ποσοστών θνησιμότητας στο Δυτικό κόσμο είναι αποτέλεσμα του εντοπισμού και της μείωσης των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως υπέρταση, κατάχρηση καπνού και υπερλιπιδαιμία. Αντίθετα, σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, η έκθεση στους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου είναι ακόμα σε άνοδο. (25-27)

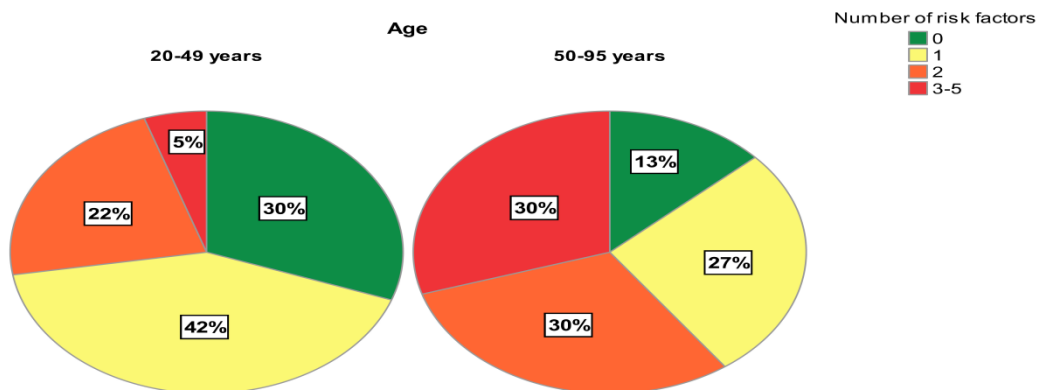


**Εικόνα 1.** Διεθνής πρόβλεψη -παρόμοιες τάσεις βελτίωσης στις ανεπτυγμένες χώρες όπως περιγράφονται σε ανάλυση των πιστοποιητικών θανάτου από τη βάση δεδομένων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας μεταξύ 1965-1969 και 1995-1997.

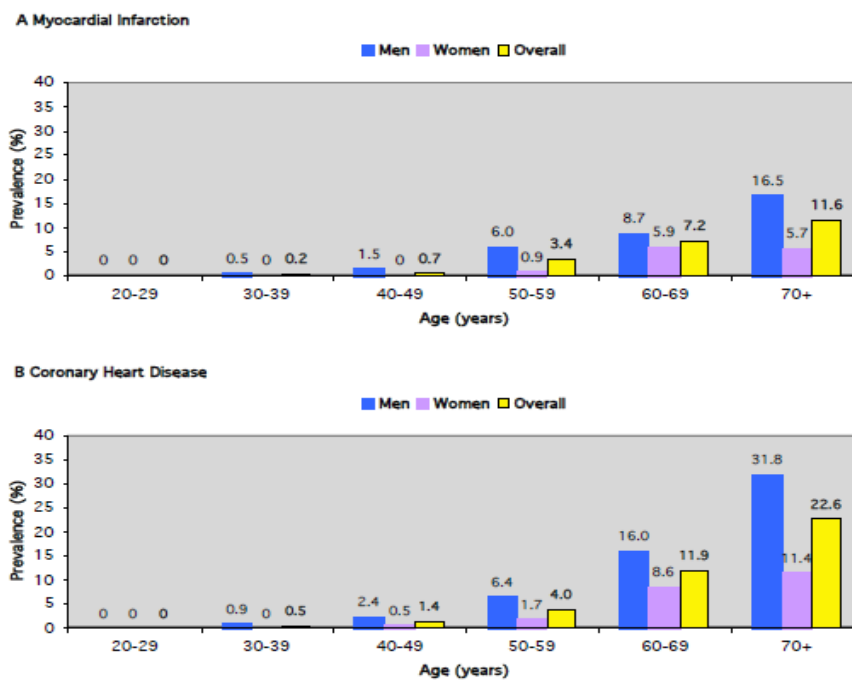
### a) ΕΛΛΑΔΑ

Για την Ελλάδα, πληθυσμιακά στοιχεία σχετικά με τη στεφανιαία νόσο και τους συναφείς παράγοντες κινδύνου είναι περιορισμένα και δεν είναι τόσο συγκρίσιμα μεταξύ τους (28 – 30), ένα φαινόμενο που χαρακτηρίζει τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες (31). Η Μελέτη των Επτά Χωρών έδειξε ότι η Ελλάδα, τη δεκαετία του 1960, ήταν γνωστή για το γεγονός ότι είχε χαμηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας από στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τις χώρες της Βόρειας Ευρώπης και τις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) (32). Στις επόμενες δεκαετίες, ωστόσο, η μετάβαση από την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή και την υψηλή σωματική δραστηριότητα σε μια δυτικού τύπου διατροφή, καθιστικό τρόπο ζωής και υψηλά ποσοστά καπνίσματος έφεραν την Ελλάδα σε θέση που δεν είναι πλέον χαμηλή (28, 30). Τα τελευταία χρόνια, η Ελλάδα βιώνει μια κοινωνικοοικονομική κρίση και η αξιολόγηση της επιβάρυνσης των καρδιαγγειακών παθήσεων παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον από πολλές απόψεις. Στη μελέτη Saronikos Study φαίνεται ότι το υψηλό ποσοστό των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου συνοδεύεται από υψηλό επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου σε ενήλικες άνω των 50 ετών (Εικόνα 2). Διαπιστώθηκε ότι η

συνολική επίπτωση της στεφανιαίας νόσου και του εμφράγματος ήταν 6,3% και 3,6% αντίστοιχα. (Εικόνα3)(33) Παρόμοια ποσοστά βρέθηκαν μεταξύ των ενηλίκων στις ΗΠΑ (στεφανιαία νόσος: 6,2% σε 2009-12; έμφραγμα: 4,0% το 2013) (34).



**Εικόνα 2.** Επίπτωση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στις ηλικιακές ομάδες <50 και ≥ 50 ετών, μελέτη Σαρωνικού.



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Η επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου και στεφανιαίας νόσου μεταξύ Ελλήνων ενηλίκων ηλικίας 20 ετών και άνω, μελέτη Σαρωνικού.

## B. Παθογένεση

### ι) Ανατομία του αρτηριακού τοιχώματος

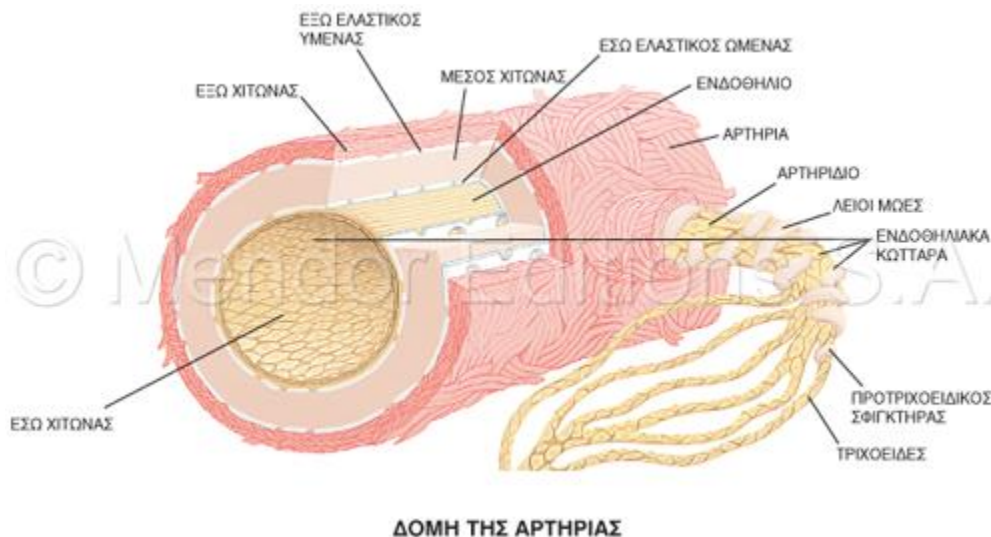
Οι αρτηρίες χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες με βάση το μέγεθος και τα δομικά χαρακτηριστικά τους:

1. Στις μεγάλες ή ελαστικές αρτηρίες, που περιλαμβάνουν την αορτή και τους μεγάλους κλάδους της (ανώνυμος, υποκλείδια, κοινή καρωτίδα, λαγόνια και πνευμονικές).
2. Στις μέσου μεγέθους ή μυϊκές αρτηρίες, που περιλαμβάνουν άλλους κλάδους της αορτής, όπως στεφανιαίες και νεφρικές.
3. Στις μικρές αρτηρίες(διάμετρος <2mm), που κατανέμονται στους ιστούς και τα όργανα.

Τα βασικά συστατικά του τοιχώματος των αγγείων είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και η εξωκυττάρια ουσία που περιλαμβάνει ελαστικές ίνες, κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες. Τα βασικά αυτά συστατικά διατάσσονται σε τρία στρώματα:

1. **τον έσω χιτώνα**που βρίσκεται σε επαφή με τον αυλό,
2. **το μέσο χιτώνα**, και
3. **τον έξω χιτώνα** ο οποίος είναι διακριτός κυρίως στα μεγαλύτερα αγγεία.

Στις φυσιολογικές αρτηρίες, ο έσω χιτώνας αποτελείται από μια σειρά ενδοθηλιακών κυττάρων με ελάχιστο υποκείμενο συνδετικό ιστό. Διαχωρίζεται από το μέσο χιτώνα με μια πυκνή ελαστική μεμβράνη που καλείται έσω ελαστική μεμβράνη. Στις περισσότερες αρτηρίες, το εξωτερικό όριο του μέσου χιτώνα καθορίζεται από την έξω ελαστική μεμβράνη. Στις μεγάλες και μέσου μεγέθους αρτηρίες, τα στρώματα των λείων μυϊκών ινών του μέσου χιτώνα που βρίσκονται κοντά στον αυλό και εξαρτώνται από αυτόν όσον αφορά τη διάχυση οξυγόνου και άλλων θρεπτικών παραγόντων. Η διάχυση διευκολύνεται από θυρίδες στην έσω ελαστική μεμβράνη. Καθώς η διάχυση από τον αυλό δεν επαρκεί για το εξωτερικό τμήμα των μεγάλων και μέσου μεγέθους αρτηριών, μικρά αρτηρίδια διαπερνούν την έξω ελαστική μεμβράνη και αρδεύουν το εξωτερικό τμήμα του μέσου χιτώνα. Αυτά τα αγγεία καλούνται τροφοφόρα αγγεία (Εικόνα 4). Η κατανομή των βασικών συστατικών ποικίλλει κατά μήκος του αρτηριακού συστήματος του σώματος λόγω τοπικής προσαρμογής στις κατά τόπους μηχανικές και μεταβολικές ανάγκες. Στις μεγάλες ή ελαστικές αρτηρίες, ο μέσος χιτώνας είναι πλούσιος σε ελαστικές ίνες κατανεμημένες σε συμπαγή στρώματα που εναλλάσσονται με στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων. Το ελαστικό στοιχείο επιτρέπει στην αορτή να διαστέλλεται κατά τη διάρκεια της καρδιακής συστολής και να επανέρχεται κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου για τη διατήρηση της αιμάτωσης στην περιφέρεια. Με το πέρασμα του χρόνου, η αορτή χάνει την ελαστικότητά της και δε διαστέλλεται επαρκώς οπότε η αρτηριακή πίεση αυξάνεται.



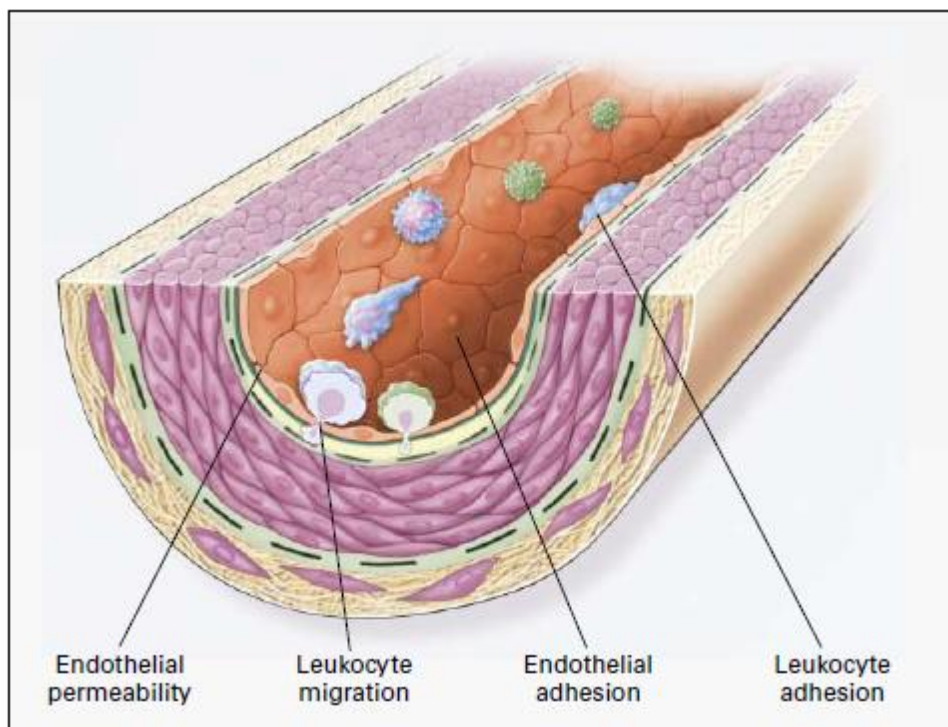
**Εικόνα 4.** Η φυσιολογική δομή του τοιχώματος των αρτηριών

Ως εκ τούτου, οι αρτηρίες των γηραιότερων ατόμων γίνονται προοδευτικά ελικοειδείς και διατεταμένες. Ο εξωτερικός χιτώνας είναι σχετικά υπανάπτυκτος και περιέχει ελαστικές και κολλαγόνες ίνες. Στις μέσου μεγέθους αρτηρίες, ο έσω χιτώνας είναι καλά αναπτυγμένος και ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα που διατάσσονται σπειροειδώς ή κυκλικά. Η ελαστική περιορίζεται στην έσω και έξω ελαστική μεμβράνη. Ο εξωτερικός χιτώνας αποτελείται από κολλαγόνες και ελαστικές ίνες, ινοβλάστες και λιποκύτταρα. Τα αρτηρίδια είναι οι μικρότεροι κλάδοι των αρτηριών με διάμετρο <math><0,5\text{mm}</math>. Η υπενδοθηλιακή στοιβάδα είναι πολύ λεπτή και λείπει η έσω ελαστική μεμβράνη εκτός από τα μεγαλύτερα αρτηρίδια. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από 1-5 στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων ενώ ο εξωτερικός χιτώνας είναι λεπτός και δεν διαθέτει έξω ελαστική μεμβράνη. Αλλαγές στην κατάσταση συστολής των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα προκαλούν δραματικές αλλαγές στη διάμετρο του αυλού ρυθμίζοντας τη συστηματική αρτηριακή πίεση και την κατανομή του αίματος (35-37). Οι διάφορες παθολογικές αλλοιώσεις αφορούν σε αρτηρίες συγκεκριμένου μεγέθους. Η αθηροσκλήρωση επηρεάζει κυρίως ελαστικές και μυϊκές αρτηρίες.

## ii) Το ενδοθήλιο

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί περίπου το 1% της μάζας του σώματος και καταλαμβάνει μια επιφάνεια περίπου  $5000\text{m}^2$ . Ο φυσιολογικός χρόνος ζωής του ανθρώπινου ενδοθηλιακού κυττάρου είναι κατά προσέγγιση 30 έτη (38). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης σε απάντηση σε

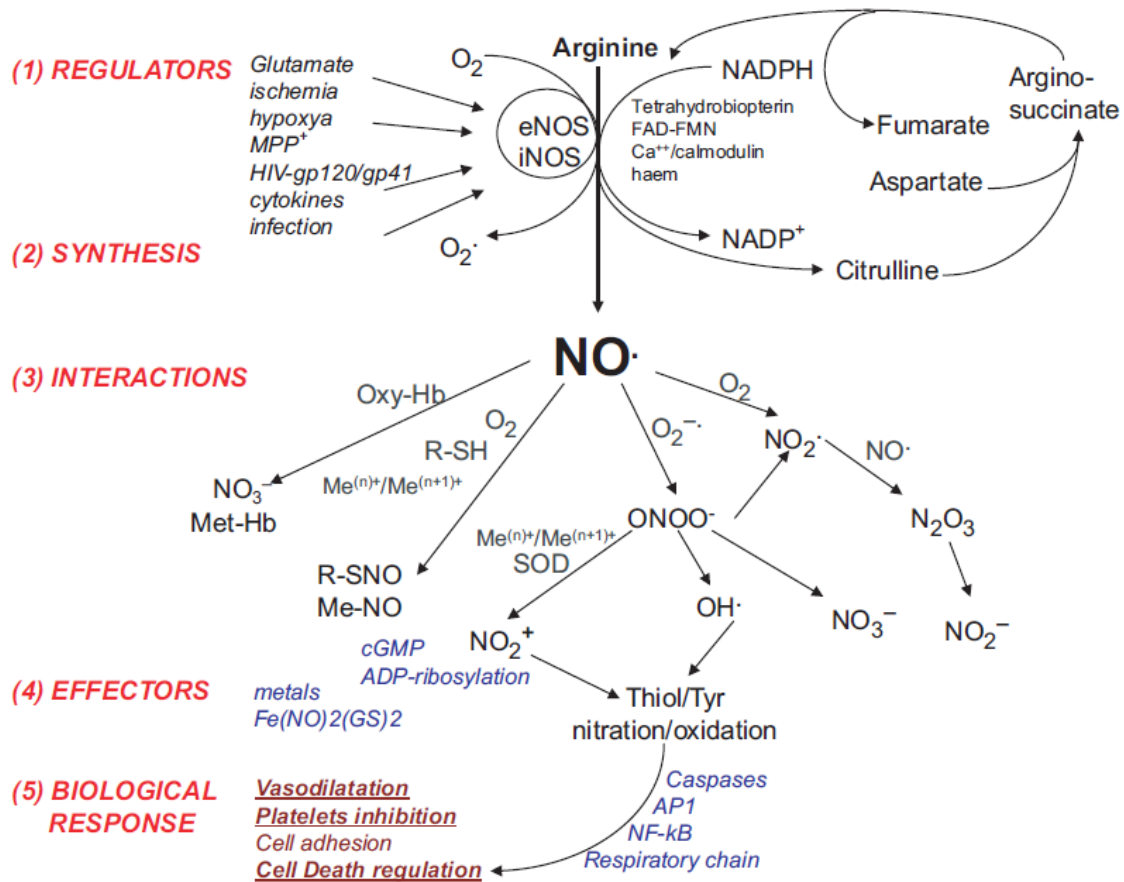
διάφορα ερεθίσματα. Μπορούν να ρυθμίσουν τον αγγειακό τόνο, τη διαπερατότητα, την πήξη και τη φλεγμονή με τη ρύθμιση πολλών διαμεσολαβητών όπως μορια προσκόλλησης, κυτοκίνες και χημειοκίνες (39, 40). Ωστόσο, οι αγγειακοί τραυματισμοί που προκύπτουν από διαδικασίες και συνθήκες όπως η αγγειοπλαστική, η ενδοπρόθεση, ο διαβήτης, η υπέρταση, και η ανοσομεσολαβούμενη βλάβη, μπορεί να οδηγήσει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα διαταραχή ή απώλεια φυσιολογικών ενδοθηλιακών λειτουργιών (39, 41-43). Πολλές μελέτες έχουν αποκαλύψει σχέση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και φλεγμονώδους στρες στην αγγειακή βιολογία. Υπό συνθήκες χρόνιας φλεγμονής, η παρατεταμένη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με φλεγμονώδη ερεθίσματα, όπως η ιντερλευκίνη (IL) -6, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), η IL-1β και άλλα, προκαλούν αλλοιώσεις στη φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία, και εξασθενημένη ανοσολογική απόκριση εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο, η οποία αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (44-47). Πράγματι, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω φλεγμονώδους καταπόνησης συμβάλλει στην παθογένεση πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της ίνωσης, της αθηροσκλήρωσης, της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της παθολογικής αγγειογένεσης (48-55). Ειδικές αρτηριακές περιοχές, όπως κλάδοι, διακλαδώσεις, και καμπυλώσεις, προκαλούν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στη ροή του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης τάσης διατμήσεως και της αυξημένης στροβιλώδους ροής (56). Σε αυτές τις θέσεις, σχηματίζονται μόρια στο ενδοθήλιο που είναι υπεύθυνα για την προσκόλληση, τη μετανάστευση και τη συσσώρευση των μονοκυττάρων και των T κυττάρων. Τέτοια μόρια προσκόλλησης, τα οποία δρουν ως υποδοχείς για τις γλυκοσυζεύξεις και τις ιντεγκρίνες βρίσκονται στα μονοκύτταρα και τα T κύτταρα, και περιλαμβάνουν σελεκτίνες, μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης και αγγειακά- μόρια κυτταρικής προσκόλλησης. (57) Μόρια που σχετίζονται με τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, όπως μόρια πρόσφυσης αιμοπεταλίων-ενδοθηλιακών κυττάρων (58), ενεργούν σε συνδυασμό με χημειοελκωτικά μόρια που παράγονται από το ενδοθήλιο, τους λείους μυς, και τα μονοκύτταρα όπως η χημειοτακτική πρωτεΐνη 1, η οστεοποντίνη (59), και η τροποποιημένη LDL - για να προσελκύσουν μονοκύτταρα και T κύτταρα μέσα στην αρτηρία (Εικόνα 5) (60). Η λειτουργία και η υγεία του αγγειακού δικτύου ρυθμίζονται από το ενδοθήλιο απελευθερώνοντας ουσίες που δρουν με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο (61) Εκτός από την οξειδοαναγωγική ισορροπία (62-67), το οξειδίο του αζώτου (NO) είναι ο σημαντικότερος μεσολαβητής της φυσιολογικής λειτουργίας του ενδοθηλίου,



**Εικόνα 5. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην αθηροσκλήρωση.** Οι πρώτες αλλαγές που προηγούνται του σχηματισμού βλαβών της αθηροσκλήρωσης λαμβάνουν χώρα στο ενδοθήλιο. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα σε λιποπρωτεΐνες και άλλα συστατικά του πλάσματος, τα οποία προκαλούνται από το νιτρικό οξύ, την προστακυκλίνη, τον αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια, την αγγειοτενσίνη II, και ενδοθηλίνη. ρύθμιση των μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της L-σελεκτίνης, των ιντεγκρινών, και μορίου προσκόλλησης αιμοπεταλίων-ενδοθηλιακού κυττάρου 1, και την προς τα πάνω ρύθμιση των μορίων προσκόλλησης ενδοθηλίου, που περιλαμβάνουν E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη, μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης 1, και μόριο προσκόλλησης αγγειακού-κυττάρου 1. και μετανάστευση λευκοκυττάρων στο τοίχωμα της αρτηρίας, η οποία προκαλείται από χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 μονοκυττάρων, ιντερλευκίνη-8, παράγοντα ανάπτυξης αιμοπεταλίων, παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων και οστεοποντίνη

μέσω της ισχυρής αγγειοδιασταλτικής του δράσης. Το NO συντίθεται από την ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NO synthase) μέσω της δράσης διαφόρων μη-ορμονικών μεσολαβητών όπως η ακετυλοχολίνη και οι κυκλοφορούσες ορμόνες (68-73). Η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας ή η αυξημένη αποδόμηση του NO σηματοδοτούν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (impaired endothelium – dependent dilatation, EDD), η οποία προβλέπει μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια (74). Επομένως, ένα υγιές αγγειακό ενδοθήλιο εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ προ και αντιοξειδωτικών μορίων, αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταλτικών μορίων, προ και αντιφλεγμονωδών μορίων και προ και αντιθρομβωτικών σημάτων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται όταν αυτή η ισορροπία διαταράσσεται προκαλώντας προ-οξειδωτικά, αγγειοσυσταλτικά, προ-φλεγμονώδη και προθρομβωτικά αποτελέσματα (75, 76, 77) (Εικόνα 6) Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή είναι οι σημαντικότερες παθολογικές διεργασίες που καθορίζουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε υγιείς ενήλικες και σε μοντέλα τρωκτικών (78-80). Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η γλυκόζη στο αίμα,

η παχυσαρκία, η LDL χοληστερόλη και η πρόσληψη νατρίου μπορούν να τροποποιήσουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία τόσο με οξειδωτικό στρες όσο και με φλεγμονή (76, 81-84). Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι αγγειοδιαστολείς του προστανοειδούς όπως η προστακυκλίνη μειώνονται επίσης με την ηλικία, ενώ η μείωση του NO προκαλεί αγγειοσυστολή που προκαλείται από την ενδοθηλίνη 1(85).



**Εικόνα6.** Βιοσύνθεση και αντίδραση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και των βιολογικών του επιδράσεων. NO δημιουργείται από τη δράση τριών διακριτών ουσιών, τις συνθετάσες του νιτρικού οξειδίου (NOSs) την αργινίνη και το οξυγόνο. Το NO δείχνει μια πολύ περίπλοκη σειρά χημικών αντιδράσεων, οδηγώντας σε διάφορες βιολογικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοδιαστολής, της αναστολής αιμοπεταλίων και της ρύθμισης κυτταρικού θανάτου.

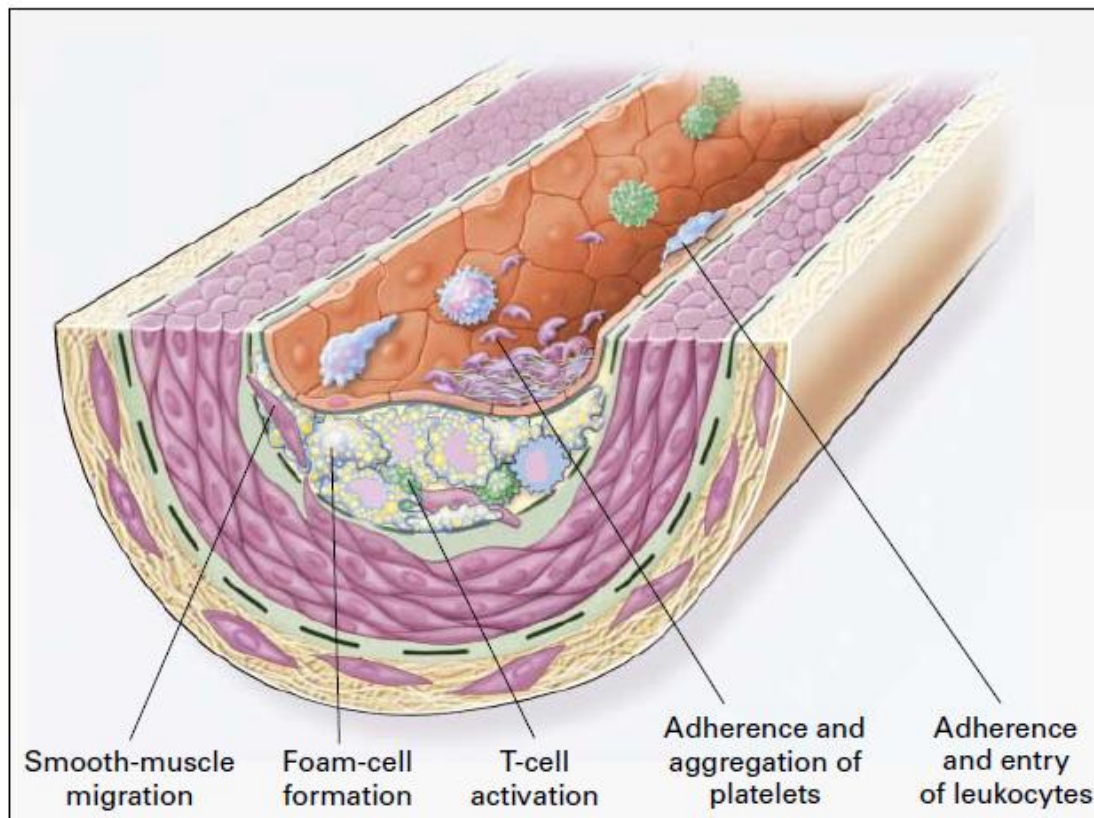
Κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού στρες, τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και ιδιαίτερα το ανιόν υπεροξειδίου αντιδρούν με NO με αποτέλεσμα την παραγωγή υπεροξειδίου του αζώτου (ONOO), ενός πολύ δραστικού και τοξικού προϊόντος (86,87). Σε μοριακό επίπεδο, το NO μπορεί να προκαλέσει την S-νιτροζυλίωση των ενεργοποιημένων κυστεϊνών (88), με αποτέλεσμα τη ρύθμιση ή απενεργοποίηση του παράγοντα πήξης XII (89), των AP-1 και CD95L (90) ή των μιτοχονδριακών νουκλεοτιδίων (90). Αυτός ο μηχανισμός σήμανσης οξειδοαναγωγής ρυθμίζει τη μετάβαση μεταξύ απόπτωσης και νέκρωσης (92, 93, 94), η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.



### iii) Σχηματισμός πλάκας

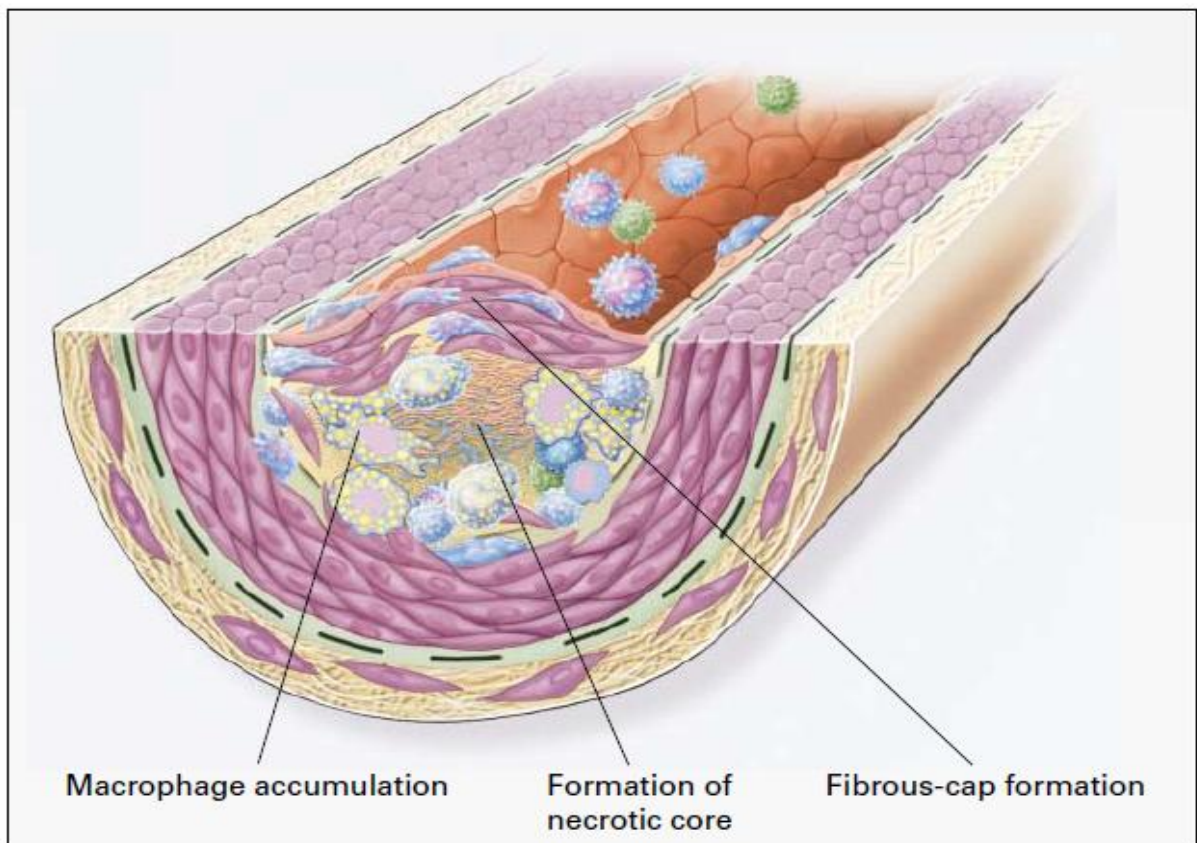
Η γένεση του σχηματισμού πλάκας προκύπτει από την συσσώρευση των οξειδωμένων μορφών λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) που είναι γνωστό ότι είναι η επιβλαβής μορφή της χοληστερόλης(95,96). Εκτός από την αυξημένη LDL, συμπεριλαμβάνονται και άλλοι παράγοντες κινδύνουόπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το οικογενειακό ιστορικό (γενετική προδιάθεση) (97,98)που μπορεί να συμβάλουν στον σχηματισμό πλάκας. Η αθηροσκλήρωση εμφανίζεται σε θέσεις με χαμηλή ενδοθηλιακή διατμητική τάση(99). Τα πιο ευαίσθητα σημεία περιλαμβάνουν τις στεφανιαίες αρτηρίες, τις καρωτίδες και την κατιούσαθωρακική και κοιλιακή αορτή.(100) Αυτές οι περιοχές υψηλής ευαισθησίας στην αθηροσκλήρωση αναπτύσσουν πάχυνση του έσωχιτώνα.(101). Η συσσώρευση της οξειδωμένης LDL οδηγεί στην έκφραση μορίων προσκόλλησης και παραγόντων ανάπτυξης όπως παράγοντες διέγερσης αποικιών μακροφάγων από τα λείαμυϊκάκύτταρα και τα ενδοθηλιακάκύτταρα(102). Τελικά, αυτό οδηγεί σε διαφοροποίηση τωνμονοκυττάρων σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα συμπεριλαμβάνοντας την ενεργοποίηση ορισμένων προφλεγμονωδών T-Helper κυττάρων, που ενισχύουνέτσι τη διαδικασία.(103).Η φύση της ροής - δηλαδή, όπου η διατμητικότητάση ή η στροβιλώδης ροή είναι υψηλή ή χαμηλή - φαίνεται να είναι σημαντική για τον προσδιορισμό της εμφάνισης αλλοιώσεων σε αυτές τις αγγειακές θέσεις. Οι αλλαγές στη ροή αλλάζουν την έκφραση των γονιδίων που ανταποκρίνονται στη διατμητική τάση(104).Έτσι, οι μεταβολές στη ροή του αίματος φαίνεται να είναι κρίσιμες για τον προσδιορισμό των αρτηριακών θέσεων που είναι επιρρεπείς στην εμφάνισηβλαβών(56, 105, 106). Κύλιση και προσκόλληση μονοκυττάρων και T κύτταρων εμφανίζεται σε αυτές τις θέσεις ως αποτέλεσμα της ρύθμισης των μορίων προσκόλλησης τόσο στο ενδοθήλιο όσοκαι στα λευκοκύτταρα. Οι χημειοκίνες μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη χημειοταξία και συσσώρευση μακροφάγων σε λιπώδεις γραμμές (Εικόνα 7) (107, 108). Ενεργοποίηση μονοκυττάρων και T κυττάρων οδηγεί σε ρύθμιση των υποδοχέων στις επιφάνειές τους, όπως τα μόρια που δεσμεύουν σελεκτίνες, ιντεγκρίνες και υποδοχείς που δεσμεύουν χημειοελκυστικά μόρια(109).Αυτές οι αλληλεπιδράσεις υποδοχέα- συνδέτη ενεργοποιούν περαιτέρω μονοπύρηνια κύτταρα, προκαλούν πολλαπλασιασμό κυττάρων και βοηθούν την φλεγμονώδη απόκριση στις θέσεις των αλλοιώσεων(Εικόνα.5).Σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς που παρουσιάζουν ανεπάρκεια στην απολιποπρωτεΐνη E (και έχουν υπερχοληστερολαιμία), το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 αυξάνεται σε περιοχές επιρρεπείς σε βλάβες(106). Στην πραγματικότητα, το μόριο είναι παρόν στην επιφάνεια του ενδοθηλίου σε αυτές τις θέσεις σε φυσιολογικό ποντικούς και αυξάνεται σε ποντικούς με έλλειψη απολιποπρωτεΐνης E. Αντίθετα, το μόριο προσκόλλησης των

αγγειακών κυττάρων 1 απουσιάζει στα φυσιολογικά ποντίκια αλλά υπάρχει στις ίδιες θέσεις όπως το μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης 1 σε ποντίκια με ανεπάρκεια απολιποπρωτεΐνης E(106). Έτσι, η προσκόλληση των μονοκυττάρων και των T κυττάρων μπορεί να εμφανιστεί μετά από μια αύξηση σε ένα ή περισσότερα από τα μόρια προσκόλλησης, τα οποία μπορεί να δρουν σε συνέργεια με χημειοτακτικά μόρια όπως η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη 1, η ιντερλευκίνη-8, ή η τροποποιημένη LDL. Το πανταχού παρόν μονοκύτταρο, το πρόδρομο των μακροφάγων σε όλους τους ιστούς, υπάρχει σε κάθε φάση της αθηρογένεσης. Τα μακροφάγα που προέρχονται από μονοκύτταρα είναι καθαριστές και εκκρίνουν κυτοκίνες, χημειοκίνες, μόρια που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, και μεταλλοπρωτεϊνάσες και άλλα υδρολυτικά ένζυμα. Η συνεχιζόμενη είσοδος, επιβίωση και αναπαραγωγή των μονοπύρηνων κύτταρων στις αλλοιώσεις εξαρτώνται εν μέρει από παράγοντες όπως ο παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων. Η συνεχιζόμενη έκθεση στον παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων επιτρέπει στα μακροφάγα να επιβιώσουν *in vitro* και ενδεχομένως να πολλαπλασιάζονται μέσα στις αλλοιώσεις(36). Σε αντίθεση, φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερφερόνη- $\gamma$  ενεργοποιούν τα μακροφάγα και υπό ορισμένες συνθήκες προκαλούν τον προγραμματισμένο κυτταρικό τους θάνατο (απόπτωση). Εάν αυτό συμβαίνει ίη νίνο, τα μακροφάγα εμπλέκονται στους νεκρωτικούς πυρήνες που είναι χαρακτηριστικοί των πολύπλοκων αλλοιώσεων (Εικόνα 8). Αρχικά, τα μόνα κύτταρα που πιστεύονταν ότι πολλαπλασιάζονται κατά τη διάρκεια της επέκτασης των αθηροσκληρωτικών βλαβών ήταν τα λεία μυϊκά κύτταρα. Ωστόσο, η αναπαραγωγή των προερχόμενων από μονοκύτταρα μακροφάγων και T κυττάρων είναι εξίσου σημαντική. (110). Η ικανότητα των μακροφάγων να παράγουν κυτοκίνες, (όπως παράγοντας νέκρωσης όγκου  $\alpha$ , ιντερλευκίνη-1, και παράγοντας ανάπτυξης μετασχηματισμού  $\beta$ ), πρωτεολυτικά ένζυμα (ιδιαίτερα μεταλλοπρωτεϊνάσες) και παράγοντες ανάπτυξης (όπως ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια και ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας I), μπορεί να είναι κρίσιμη όσον αφορά τον ρόλο αυτών των κυττάρων στη ζημιά και την επισκευή που προκύπτουν καθώς οι βλάβες προχωρούν (Εικόνα 2). Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκφράζουν ιστοσυμβατότητα κατηγορίας II όπως HLA-DR που τους επιτρέπουν να παρουσιάσουν αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα(111). Έτσι, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι ανοσολογικές αποκρίσεις με τη μεσολάβηση κυττάρων μπορεί να εμπλέκονται στην αθηρογένεση, καθώς τόσο τα CD4 και CD8 T κύτταρα υπάρχουν στις αλλοιώσεις σε όλα τα στάδια της διαδικασίας(112, 113). Τα T κύτταρα ενεργοποιούνται όταν αυτά δεσμεύουν το αντιγόνο που υφίσταται επεξεργασία και παρουσιάζεται από τα μακροφάγα.



**Εικόνα7.Σχηματισμός λιπαρών ραβδώσεων στην αθηροσκλήρωση.** Οι λιπαρές ραβδώσεις αρχικά αποτελούνται από μονοκύτταρα με λιπίδια-φορτωμένα και μακροφάγα (αφρώδη κύτταρα) μαζί με T λεμφοκύτταρα. Αργότερα συνδέονται με διάφορους αριθμούς κυττάρων λείου μυός. Τα βήματα που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία συμπεριλαμβάνεται η μετανάστευση των λείων μυών, η οποία διεγείρεται από αυξημένο παράγοντα αιμοπεταλίων, παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών 2, και παράγοντα ανάπτυξης β. Ενεργοποίηση T-κυττάρων, η οποία ενεργοποιείται από τον παράγοντα νέκρωσης όγκου α, ιντερλευκίνη-2 και παράγοντα διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων.- σχηματισμός αφρώδους κύτταρου, ο οποίος προκαλείται από την οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, την διέγερση του παράγοντα αποικιών μακροφάγων, του παράγοντα νέκρωσης όγκου α και την ιντερλευκίνη-1. - και προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, τα οποία διεγείρονται από ιντεγκρίνες, P-σελεκτίνη, ινώδες, θρομβοξάνη A<sub>2</sub> ο παράγοντας ιστών και οι παράγοντες που περιγράφονται στοΕικόνα 5 ως υπεύθυνη για την προσκόλληση και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων.

Η ενεργοποίηση των T-κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερφερόνης-γ και παράγοντα νέκρωσης όγκου α και β, που ενισχύουν την φλεγμονώδη απόκριση. (113). Λεία μυϊκά κύτταρα από τις βλάβες επίσης έχουν μόρια HLA τάξης II στις επιφάνειές τους(113). Ένα πιθανό αντιγόνο μπορεί να είναι η οξειδωμένη LDL, (114) η οποία μπορεί να παραχθεί από μακροφάγα. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων και η θρόμβωση των τοιχωμάτων είναι πανταχού παρούσες στην έναρξη και την παραγωγή των βλαβών της αθηροσκλήρωσης σε ζώα και ανθρώπους (115). Τα αιμοπετάλια μπορούν να προσκολληθούν στο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο. Όταν ενεργοποιηθούν, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν τους κόκκους τους, οι οποίοι περιέχουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι, μαζί με τη θρομβίνη, μπορεί να συμβάλουν στη μετανάστευση και τονπολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των μονοκυττάρων(116).



**Εικόνα 8.** Δημιουργία μιας σύνθετης, πολύπλοκης βλάβης της αθηροσκλήρωσης. Καθώς οι λιπαρές ραβδώσεις προχωρούν σε ενδιάμεσες και προχωρημένες αλλοιώσεις, τείνουν να σχηματίζουν μια ινώδη κάψα που χωρίζει τη βλάβη από τον αυλό. Η ινώδης κάψα καλύπτει ένα μείγμα λευκοκυττάρων, λιπιδίων και συντριμμίων, τα οποία μπορεί να σχηματίζουν έναν νεκρωτικό πυρήνα. Οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με τη συσσώρευση μακροφάγων έναν νεκρωτικό πυρήνα. Οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με τη συσσώρευση μακροφάγων περιλαμβάνουν τον παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων, την χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων 1, και την οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας. Ο νεκρωτικός πυρήνας αντιπροσωπεύει τα αποτελέσματα της απόπτωσης και της νέκρωσης, της αυξημένης πρωτεολυτικής δραστηριότητας και της συσσώρευσης λιπιδίων.

Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί στον σχηματισμό ελεύθερου αραχιδονικού οξέος, το οποίο μπορεί να μετασχηματιστεί σε προσταγλανδίνες όπως η θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, μία από τις πιο ισχυρές αγγειοσυσταλτικές και συσσώρευσης αιμοπεταλίων ουσίες, ή σε λευκοτριένια, τα οποία μπορούν να ενισχύσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Η ρήξη της πλάκας και η θρόμβωση είναι αξιοσημείωτες επιπλοκές των προχωρημένων βλαβών που οδηγούν σε ασταθή στεφανιαία σύνδρομο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου(115,117,118) Τα αιμοπετάλια είναι σημαντικά για τη διατήρηση της αγγειακής ακεραιότητας και προστασία κατά της αυτόματης αιμορραγίας. Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στο τοίχωμα των αρτηριών και στρατολογούν πρόσθετα αιμοπετάλια σε έναν επεκτεινόμενο θρόμβο. Ένα σημαντικό συστατικό των αιμοπεταλίων είναι ο υποδοχέας γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa, που ανήκει στις ιντεγκρίνες και εμφανίζεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια ενεργοποίησης αυτών και του σχηματισμού θρόμβων. Αυτοί οι υποδοχείς εξυπηρετούν μια σημαντική αιμοστατική λειτουργία και οι ανταγωνιστές τους σκοπό έχουν να αποτρέψουν το σχηματισμό θρόμβων σε ασθενείς που εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου(119).

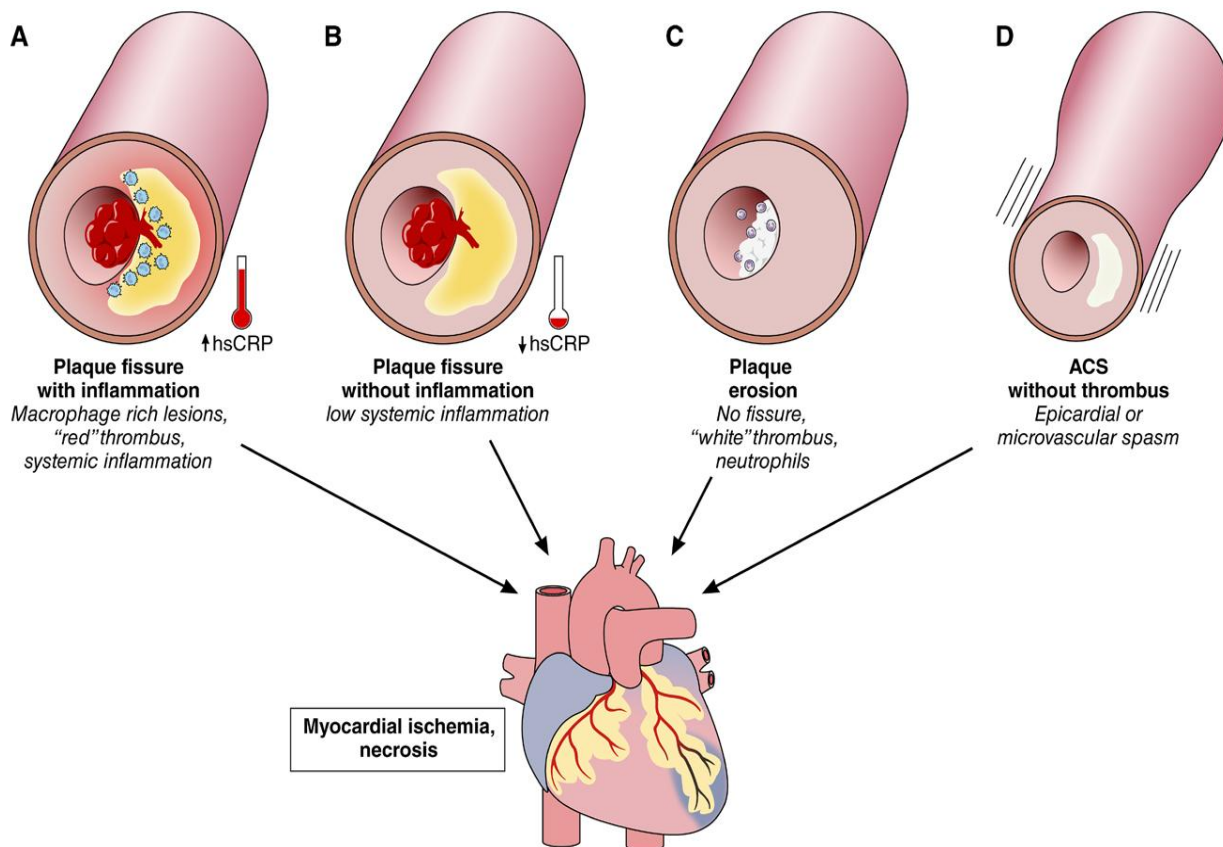
## II. Μηχανισμοί πρόκλησης Οξείας Στεφανιαίου Συνδρόμου

Οι μεταθανάτιες μελέτες που έγιναν στη δεκαετία του 1980 πρότειναν ότι η ρήξη της πλάκας προκάλεσε τα περισσότερα θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου(120). Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην έννοια της ευάλωτης ή πλάκα υψηλού κινδύνου που χαρακτηρίζεται από μεγάλο κεντρικό λιπώδη πυρήνα, πληθώρα φλεγμονωδών κυττάρων, πληθώρα λείων μυϊκών κυττάρων (Smooth Muscle Cell, SMC) και λεπτή ινώδη κάψα(121). Αυτές οι παρατηρήσεις δημιούργησαν την ευρέως αποδεκτή αντίληψη ότι η αστάθεια αυτών των αθηρωμάτων των στεφανιαίων αγγείων προκαλείται από τη ρήξη της λεπτής ινώδους κάψας, η οποία οφείλεται στην αποδυνάμωση της δομής του κολλαγόνου από φλεγμονώδεις μηχανισμούς(122). Ιστοπαθολογικές μελέτες στεφανιαίων αρτηριών δείχνουν ότι η ρήξη της πλάκας μπορεί να συμβεί συνήθως σε άτομα χωρίς να προκαλέσει ΟΣΣ(123). Επιπλέον, είναι αξιοσημείωτο ότι λιγότερο από το 5% των ασθενών που φέρουν πλάκες με τα χαρακτηριστικά ευάλωτης πλάκας όπως προσδιορίζεται με το ενδοστεφανιαίου υπερηχογράφημα (IVUS) , παρουσιάζουν κλινικά συμβάματα σε χρονικό διάστημα 3 ετών παρακολούθησης(124). Μελέτες με IVUS έδειξαν ότι πλάκες με μορφολογία ινωδοαθηρώματος με λεπτή ινώδη κάψα συχνά μετατρέπονται σε σταθερές πλάκες κατά τη διάρκεια 1 έτους παρακολούθησης(125). Η εξέλιξη αυτή στις πλάκες μπορεί να αντανakλά τη μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια του φυσικής πορείας της ανθρώπινης αθηροσκλήρωσης αλλά θα μπορούσε επίσης να αντανakλά την επίδραση μιας σύγχρονης δευτερογενούς προληπτικής θεραπευτικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του καπνίσματος, τη λήψη στατίνων και παραγόντων που στοχεύουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επιπλέον, παρόλο που υπάρχει ευρεία αποδοχή της έννοιας της φλεγμονής ότι συμβάλλει στην αθηρογένεση(126), η φλεγμονή δεν οδηγεί όλες τις μεταβάσεις από τη σταθερή νόσο σε οξεία θρομβωτικά συμβάματα. Σε μια μεγάλη μελέτη, περίπου στο ήμισυ των ΟΣΣ παρατηρήθηκε παρουσία φυσιολογικών επιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), (127). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε την οπτική συνεκτική τομογραφία(OCT) ανέδειξε ότι μεταξύ των ασθενών με ΟΣΣ και ρήξη πλάκας, τα δύο τρίτα των ασθενών είχαν απεικονιστικές ενδείξεις φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης στην περιοχή της ρήξης ενώ το ένα τρίτο δεν είχε ενδείξεις φλεγμονής(128). Επιπλέον, διάβρωση της πλάκας είναι ο υποκείμενος μηχανισμός στο ένα τρίτο των ΟΣΣ(129,130). Τέλος, περίπου το ένα πέμπτο των ΟΣΣ εμφανίζονται με φαινομενική απουσία στεφανιαίας θρόμβωσης, υποδηλώνοντας ότι λειτουργικές αλλοιώσεις πέραν του σχηματισμού θρόμβων μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεια του ΟΣΣ(131,132). Το σύνολο των μεταθανάτιων μελετών και in vivo μελετών που χρησιμοποίησαν ενδοαγγειακή απεικόνιση, κατέδειξαν 4 παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς

που οδηγούν σε ΟΣΣ(Εικόνα9). Οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να επικαλύπτονται και να συνυπάρχουν σε μερικούς ασθενείς.

## 1) Ρήξηπλάκας με συστηματικήφλεγμονή

Αρκετές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τη συστηματική φλεγμονή στο ΟΣΣ όπως εκτιμήθηκε από τον βιοδείκτη CRP (Εικ.8Α) (133).Εργαστηριακές μελέτες και παρατηρήσεις σε ανθρώπινες πλάκες δείχνουν ότι οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί αποτελούν βασικούς ρυθμιστές της ευθραυστότητας της ινώδους κάψας και του θρομβογόνου δυναμικού του λιπώδους πυρήνα (Εικόνα 10). Είναι πιθανόν μακροφάγα να ανοίγουν το δρόμο για τη ρήξη της ινώδους κάψας: Όταν ενεργοποιούνται, αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν ένζυμα που καταβολίζουν όλα τα συστατικά της αρτηριακής εξωκυττάριας ουσίας. Αυτά τα ένζυμα περιλαμβάνουν μεταλλοπρωτεϊνάσες και ορισμένες καθεψίνες. Πολλαπλοί μηχανισμοί ρυθμίζουν αυτές τις πρωτεϊνάσες αποδόμησης με την ενεργοποίηση των πρόδρομων ενζύμων και την ισορροπία με ενδογενείς αναστολές όπως οι αναστολές ιστών των μεταλλοπρωτεϊνών ή των κυστατινών. Έτσι, αυξημένες ποσότητες ενεργοποιημένων πρωτεϊνών ή μειωμένων επιπέδων των αντίστοιχων αναστολέων τους μπορεί να ενισχύσει τον καταβολισμό της εξωκυττάριας ουσίας της πλάκας(134). Η προσαρμοστική ανοσία φαίνεται επίσης να μεταβάλλεται σε ασταθείς πλάκες(135). Οι ασθενείς με ΟΣΣ έχουν αυξημένο πληθυσμό προφλεγμονωδών CD4 + κυττάρων χαρακτηριζόμενο από χαμηλή έκφραση του CD28, ένα συνδεδεμένο μόριο που εμπλέκεται στον προσδιορισμό και το αποτέλεσμα αναγνώρισης αντιγόνου από τα T κύτταρα(136).Στο ΟΣΣ επίσης διαταράσσεται ο αριθμός δύο άλλων υποσυνόλων των T-κυττάρων που κυκλοφορούν: τα βοηθητικά T κύτταρα τύπου 17 και τα CD4 + CD25 + ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs). Ο ρόλος της ιντερλευκίνης (IL) -17 στην αθηροσκλήρωση παραμένει αμφιλεγόμενος, εντούτοις μερικές πειραματικές μελέτες σε ποντίκια υποστηρίζουν κυρίως την προαθηρογόνο λειτουργία της IL-17. Βοηθητικά τύπου 17 T κύτταρα που ενεργοποιούνται σε πλάκες προάγουν το σχηματισμό ινών κολλαγόνου, οι οποίες ενδέχεται να αυξήσουν τη σταθερότητα της πλάκας.(137,138). Τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs ) συνήθως βοηθούν στη διατήρηση της ομοιόστασης των κυττάρων που εμπλέκονται στην προσαρμοστική ανοσία, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων που



### Εικόνα 9. Τέσσερις διαφορετικοί μηχανισμοί προκαλούν οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ).

**A**, ρήξη πλάκας, παραδοσιακά θεωρείται ως το κυρίαρχο υπόστρωμα για ΟΣΣ, συνήθως συνυπάρχει τόσο με τοπική φλεγμονή, όπως απεικονίζεται από τα μπλε μονοκύτταρα, όσο και με συστηματική φλεγμονή, όπως υποδεικνύεται από τον μετρητή που δείχνει αύξηση της πρωτεΐνης C-αντιδρώσας αίματος (CRP, μετρούμενη με δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας [hsCRP]).

**B**, Σε ορισμένες περιπτώσεις η ρήξη της πλάκας περιπλέκει τα αθηρώματα που δεν έχουν μεγάλες συλλογές μακροφάγων στον έσω χιτώνα, όπως προσδιορίζονται με την οπτική συνεκτική τομογραφία και δεν συσχετίζονται με αυξήσεις στην κυκλοφορούσα CRP. Η ρήξη της πλάκας συνήθως προκαλεί το σχηματισμό πλούσιων σε ινώδες ερυθρών θρόμβων.

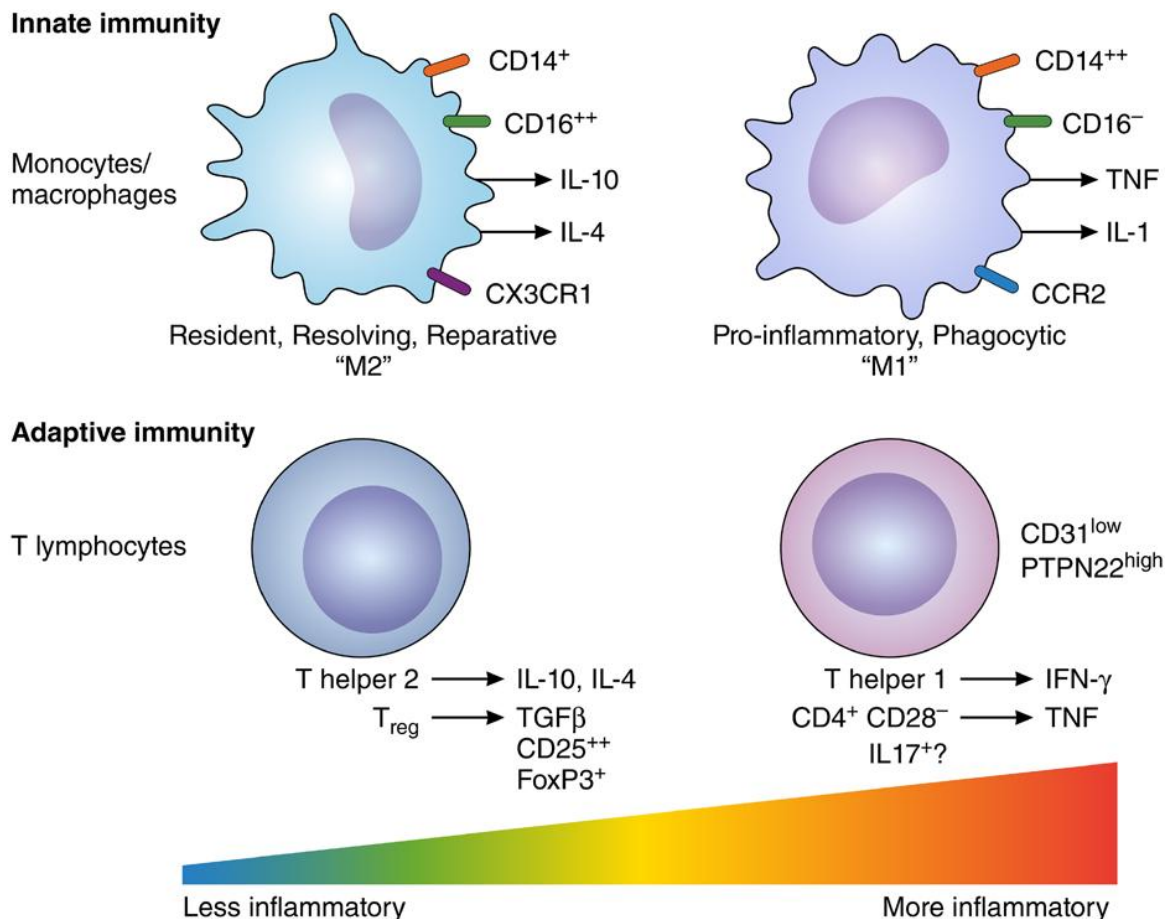
**C**, η διάβρωση της πλάκας φαίνεται να αντιπροσωπεύει ένα αυξανόμενο τμήμα του ΟΣΣ, συχνά προκαλώντας έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρταση του ST-τμήματος. Οι θρόμβοι που επικαλύπτουν τις επιφάνειες της διάβρωσης του έσω χιτώνα γενικά παρουσιάζουν χαρακτηριστικά των λευκών δομών πλούσιων σε αιμοπετάλια.

**D**, Αγγειόσπασμος μπορεί επίσης να προκαλέσει ΟΣΣ, αναγνωρίζεται εδώ και πολύ καιρό ως ένα φαινόμενο στις επικαρδιακές αρτηρίες αλλά επίσης επηρεάζει και τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία

παρουσιάζουν αντιγόνο και των τελεστικών κυττάρων T. Τα Tregs μεσολαβούν σε αυτές τις επιδράσεις και εξαρτώνται από την επαφή μέσω καταστολής ή μέσω απελευθέρωσης αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-10 ή ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β1.(139) Ασθενείς με ΟΣΣ έχουν μειωμένο αριθμό και κατασταλτική λειτουργία των κυκλοφορούντων Tregs σε σύγκριση με ασθενείς με σταθερή στηθάγχη.(140). Σε μοριακό επίπεδο οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την απορύθμιση των T-κυττάρων στο ΟΣΣ παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Πρόσφατες εργασίες εστιάζουν στην δύναμη της διέγερσης του υποδοχέα των T-κυττάρων για το αντιγόνο και στη διαφοροποίησή τους σε βοηθητικά υποσύνολα T-κυττάρων(141).

## 2) Ρήξη πλάκας χωρίς συστηματική φλεγμονή

Όταν παρατηρείται ρήξη πλάκας χωρίς συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, άλλοι μηχανισμοί μπορεί να συνεισφέρουν στην παθογένεια, συμπεριλαμβανομένων των ακραίων συναισθηματικών διαταραχών που κυμαίνονται από εξωτερικά γεγονότα μικρής



### Εικόνα 10. Η ανισορροπία στις προσαρμοστικές ανοσολογικές οδούς μπορεί να διαμορφώσει τη δραστηριότητα της αθηροσκληρωτικής πλάκας.

Τα υποσύνολα των T λεμφοκυττάρων, που συμμετέχουν στην προσαρμοστική ανοσία, μπορούν είτε να προάγουν τη φλεγμονή τοπικής πλάκας (effector T κύτταρα) ή, στην περίπτωση των ρυθμιστικών T κυττάρων (Treg), να καταστέλλουν τη φλεγμονή. Παρόλο που πολλές οδοί ρυθμίζουν τις λειτουργίες των T-κυττάρων, οι δείκτες και οι μηχανισμοί που απεικονίζονται εδώ δείχνουν ότι οι ανισορροπίες στις δραστηριότητες των T-κυττάρων μπορούν να επικρατήσουν στις πλάκες. Χαμηλά επίπεδα έκφρασης του δείκτη επισήμανσης επιφανείας CD31 και υψηλή δραστικότητα της πρωτεϊνικής φωσφατάσης τυροσίνης N22 (PTPN22 · επίσης γνωστά ως Lyp) χαρακτηρίζουν τα τελεστικά κύτταρα T. Υψηλά επίπεδα ενεργοποίησης της πρωτεΐνης δεσμεύσεως στοιχείων CREB (cAMP-responsive element binding protein) χαρακτηρίζουν Tregs που μπορούν να εμποδίσουν τις τοπικές προσαρμοστικές ανοσοαποκρίσεις στην πλάκα. Το CCR2 υποδεικνύει υποδοχέα χημειοκινών τύπου C-C τύπου 2. CX3CR1, CX3C υποδοχέα χημειοκίνης 1, IL, ιντερλευκίνη. IFN-γ, ιντερφερόνη-γ; TOPβ, παράγοντα ανάπτυξης μετασχηματισμού-β. και TNF, όγκος παράγοντα νέκρωσης.

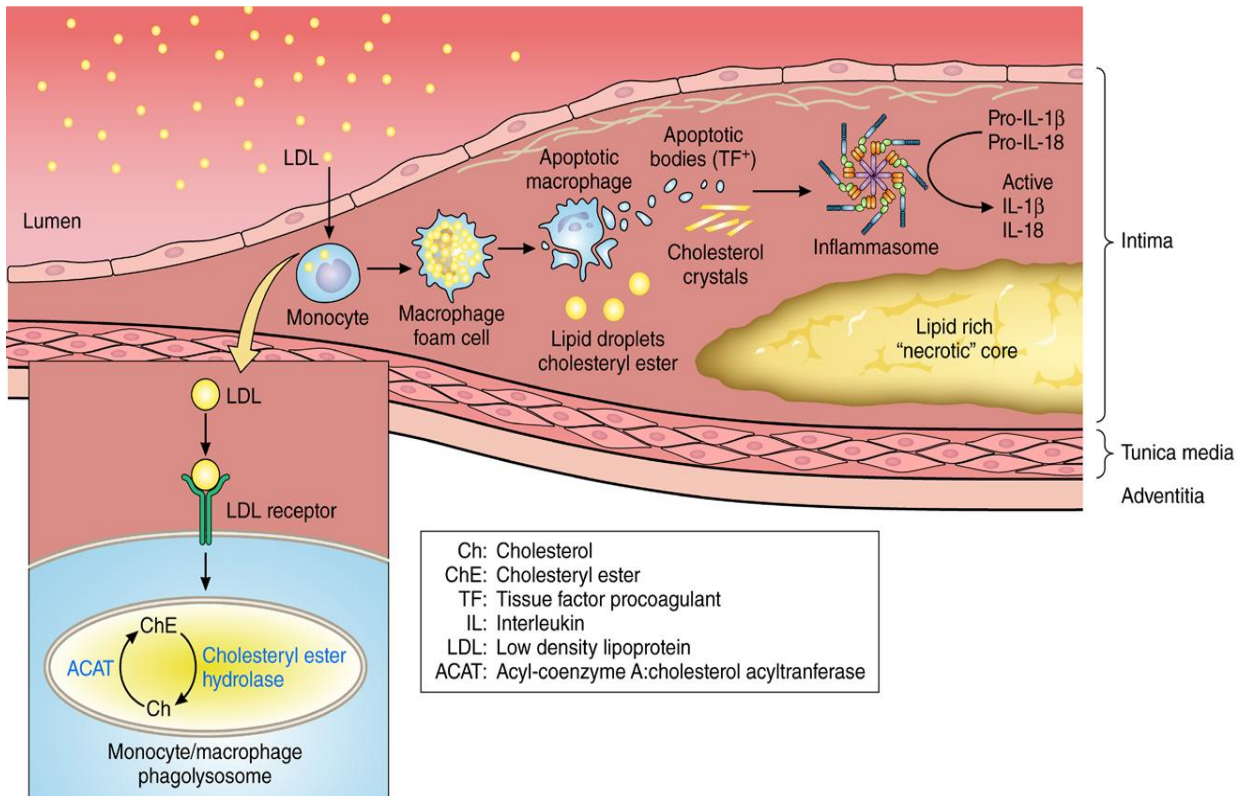
διάρκειας όπως οι σεισμοί και η απώλεια μιας αγαπημένης ομάδας στο ποδόσφαιρο έως οξείες εκδηλώσεις μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας συναισθηματικών διαταραχών (Εικόνα 9B). Έντονη σωματική άσκηση και τοπική μηχανική καταπόνηση στο επίπεδο του



τοιχώματος της αρτηρίας, είτε από αυξημένη περιφερική τάση ή μειωμένη τάση διατμήσεως, μπορεί επίσης να προδιαθέτουν την ρήξη πλάκας(142). Επιπλέον, η υποκλινική φλεγμονή στο μικροπεριβάλλον της στένωσης της ένοχου βλάβης μπορεί να προκαλέσει τη σύνθετη αλυσίδα των γεγονότων που οδηγούν σε στεφανιαία αστάθεια, αν και οι διεγέρτες και οι τελεστές τέτοιας τοπικής φλεγμονής μπορεί να διαφέρουν από αυτούς που λειτουργούν σε ασθενείς με συστηματική φλεγμονή(143). Αν και πολλές μελέτες έχουν διευκρινίσει τους μοριακούς μηχανισμούς που οδηγούν σε στεφανιαία αστάθεια σε άτομα με συστηματική φλεγμονή (π.χ. μετρούμενη με αύξηση της CRP), οι ασθενείς χωρίς συστηματική φλεγμονή έχουν υποστεί λιγότερο εκτεταμένη έρευνα. Οι ακριβείς αιτίες αστάθειας παραμένουν ελάχιστα κατανοητές, παρέχοντας ένα ισχυρό ερέθισμα για περαιτέρω έρευνα. Η πιθανή σχέση μεταξύ του ψυχολογικού στρες και της ρήξης της πλάκας μπορεί να αφορούν την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την απελευθέρωση της κατεχολαμίνης που σχετίζεται με αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, και την στεφανιαία αγγειοσυστολή που ευνοεί τη διάσπαση της πλάκας και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, υπερπηκτικότητα, και έντονη στεφανιαία μικροαγγειοσυστολή(144). Επιπλέον, η β-αδρενεργική διέγερση μπορεί διεγείρει την απελευθέρωση από τον μυελό των οστών των προφλεγμονωδών μονοκυττάρων που υπάρχουν σε πειραματικά αθέρωματα και να ενισχύσει την τοπική φλεγμονή(145). Αν και το σωματικό ή συναισθηματικό στρες μπορεί να μην είναι αρκετό για να προκαλέσει στεφανιαία θρόμβωση, μπορεί να προκαλέσει αστάθεια στις πλάκες που έχουν ήδη εκτεθεί σε ερεθιστικά γεγονότα(146). Τοπικές αλλαγές στην ισορροπία μεταξύ εστεροποιημένης και ελεύθερης χοληστερόλης μπορεί να προάγουν τη ρήξη της πλάκας(147). (Εικόνα 11). Ο σχηματισμός κρυστάλλων χοληστερόλης στον λιπώδη πυρήνα αυξάνει τον κίνδυνο ρήξης της πλάκας και θρόμβωσης και μπορεί να ενεργοποιήσει το φλεγμονώδες, ένα ενδοκυτταρικό πολυμερές που παράγει ενεργό IL-1β και IL-18(148).Κρύσταλλοι χοληστερόλης μπορεί επίσης να αντισταθούν θεωρητικά στην ρήξη της πλάκας αυξάνοντας τη δυσκαμψία της λιπώδους δεξαμενής, αν και αυτός ο μηχανισμός πιθανόν να συμβάλλει ελάχιστα στη σταθερότητα των πλακών(149). Ο ρόλος του ασβεστίου ως αιτιολογικός παράγοντας του ΟΣΣ παραμένει αμφιλεγόμενος. Μεγάλες συλλογές ασβεστοποιημένου ιστού δεν αυξάνουν την μηχανική αστάθεια των πλακών ή δεν σχετίζονται με βλάβες που προκαλούν ΟΣΣ(150,151). Μικρές ασβεστοποιημένες εστίες εντός του αθέρωματος μπορεί επίσης να προκαλούνμηχανικές ανομοιογένειες που ευνοούν την αποσταθεροποίηση των πλακών(152,153).

### 3) Διάβρωση πλάκας

Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι οι μηχανισμοί διάβρωσης της πλάκας είναι ξεχωριστοί από τη ρήξη που προκαλείται από τα μακροφάγα στην ινώδη κάψα της πλάκας και συνήθως η διάβρωση προκαλεί ΟΣΣ(154). Ο μηχανισμός της θρόμβωσης της πλάκας με επιφανειακή διάβρωση φαίνεται να μην περιλαμβάνει φλεγμονή που προκαλείται από μακροφάγα, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του ρήξης της ινώδους κάψας. (Εικόνα 9C). Επιφανειακή διάβρωση περιπλέκει τις βλάβες με ξεχωριστή επιδημιολογία και μορφολογία και περιλαμβάνει παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διαφέρουν από τη ρήξη της ινώδους κάψας. Πράγματι, η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη θρόμβωση λόγω διάβρωσης της πλάκας(160). Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζονται με ΟΣΣ που σχετίζεται με διάβρωση της πλάκας είχαν υψηλότερη συστηματική μυελοϋπεροξειδάση σε σύγκριση με ασθενείς με ρήξη πλάκων. Επιπλέον, στα μεταθανάτια δείγματα στεφανιαίας αρτηρίας, οι ενδοαυλικόθρομβοι που σχηματίζονται πάνω σε διαβρωμένες πλάκες περιέχουν πολλά περισσότερα κύτταρα που φέρουν μυελοϋπεροξειδάση από ότι θρόμβοι που σχετίζονται με ρηχθείσες πλάκες. (Εικόνα 12). Νεκροτομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η θανατηφόρα διάβρωση της πλάκας συνδέεται πιο συχνά με την υπερτριγλυκεριδαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη, το γυναικείο φύλο και το γήρας(155). Η μορφολογία των βλαβών που προκαλούν θρόμβωση που σχετίζεται με επιφανειακή διάβρωση διαφέρει ριζικά από τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με ρήξη ινώδους κάψας. Οι επιφανειακά διαβρωμένες βλάβες περιέχουν λίγα μακροφάγα ή T λεμφοκύτταρα. Αντί για μειωμένο κολλαγόνο, οι βλάβες που σχετίζονται με επιφανειακή διάβρωση περιέχουν άφθονη πρωτεογλυκάνη και γλυκοζαμινογλυκάνες. Αντί για μια μικρή ποσότητα λείων μυϊκών κυττάρων, διαβρωμένες αλλοιώσεις μπορεί να περιέχουν άφθονα αρτηριακά λεία μυϊκά κύτταρα. Οι πλάκες που περιπλέκονται με ρήξη ινώδους κάψας συνήθως περιέχουν μεγάλους νεκρωτικούς, πλούσιους σε λιπίδια πυρήνες. Αντίθετα, οι περισσότερες ινώδεις αλλοιώσεις που σχετίζονται με επιφανειακή διάβρωση γενικά στερούνται μεγάλων νεκρωτικών πυρήνων(156). Μια απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων του έσω χιτώνα καθορίζει βλάβες που προκαλούν θρόμβωση από τον μηχανισμό που χαρακτηρίζεται ως επιφανειακή διάβρωση. Πρόσφατη εργασία έχει συσχετίσει την εμπλοκή του υποδοχέα του ανοσοποιητικού 2 (Toll-like receptor 2) για την ευαισθησία των ενδοθηλιακών κυττάρων σε αποπτωτικά ερεθίσματα. Το υαλουρονικό οξύ, ένα προέχον συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας των διαβρωμένων πλάκων, θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ενδογενής συνδέτης του υποδοχέα 2 τύπου Toll, που εμπλέκεται στην προαγωγή της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων(157).



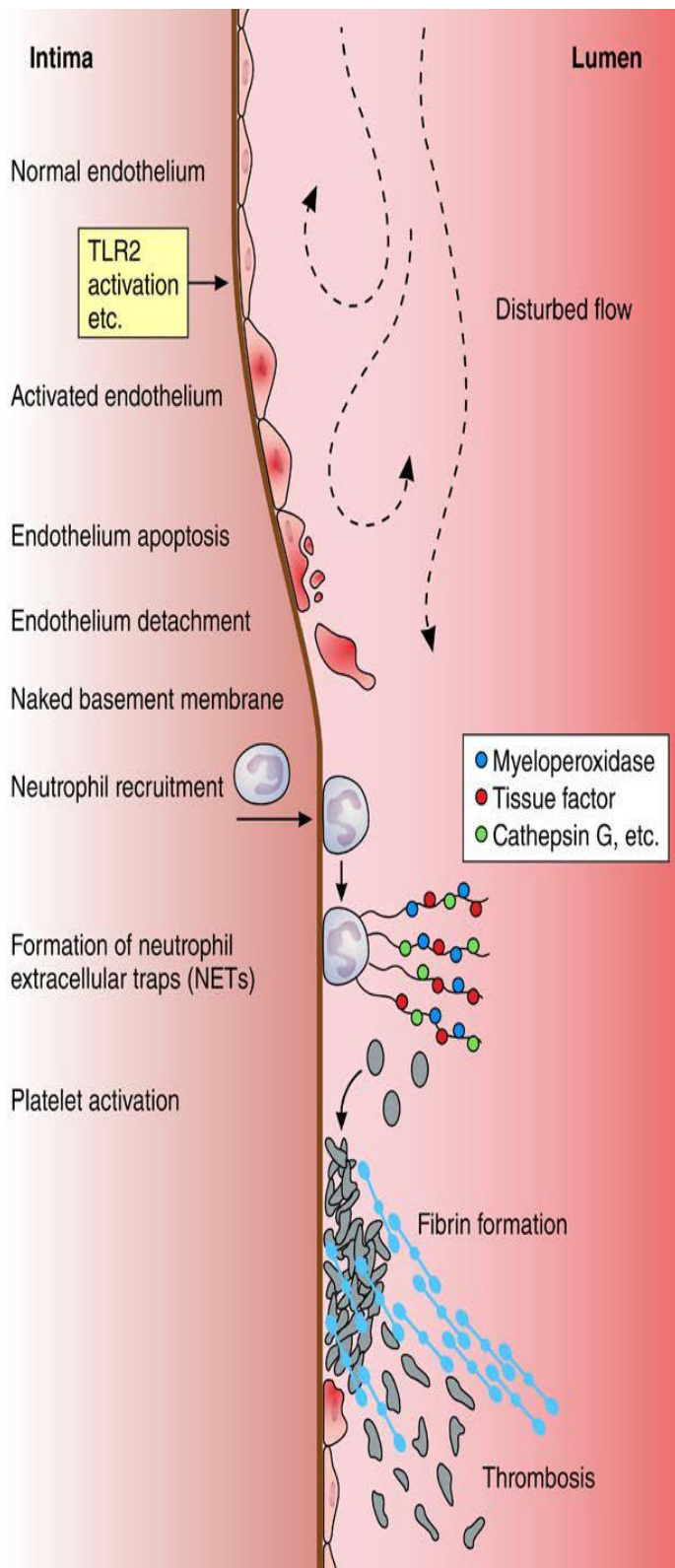
**Εικόνα 11.** Οι κρύσταλλοι χοληστερόλης ενεργοποιούν τοπικές ανοσολογικές οδούς στην αθηροσκληρωτική πλάκα. Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας πλάσματος μπορεί να εισέλθει στο αρτηριακό τοίχωμα και να συσσωρευτεί σε μονοκύτταρα φαγοκύτταρα μέσω υποδοχών δέσμευσης. Τα αφρώδη μακροφάγα που φέρουν λιπίδια μπορούν να πεθάνουν συμβάλλοντας στη συσσώρευση εξωκυτταρικού χοληστερουλεστέρα και χοληστερόλης μονοϋδρικών κρυστάλλων στον πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας. Τα μακροφάγα που πεθαίνουν μπορούν επίσης να απελευθερώσουν αποπτωτικά σώματα και μικροσωματίδια που περιέχουν τον ισχυρό παράγοντα προπηκτικού ιστού (TF+). Οι κρύσταλλοι χοληστερόλης μπορούν να ενεργοποιήσουν το φλεγμονώδες, μια ενδοκυτταρική υπερμοριακή δομή που δημιουργεί τις βιολογικά δραστικές μορφές των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνη (IL) -1β και IL-18. Οι μεγάλοι κρύσταλλοι μπορεί επίσης να προκαλέσουν μηχανική διάσπαση του ινώδους πώματος.

Πειράματα που έχουν αξιολογήσει το όφελος και την απώλεια της λειτουργίας υποδοχέα τύπου 2 σε ποντίκια υποστηρίζουν αυτές τις παρατηρήσεις(159). Πράγματι, η υαλουρονάνη και ο υποδοχέας της, CD44, συσσωματώνονται κατά μήκος της πλάκας / θρόμβου σε διαβρωμένη πλάκα αλλά όχι σε ρηχθείσα ή σταθερή πλάκα(161). Συσσώρευση υαλουρονάνης και έκφραση του CD44 κατά μήκος της διαβρωμένης πλάκας μπορούν να προάγουν την απο-ενδοθηλιοποίηση που προκύπτει από συγκόληση αιμοπεταλίων εξαρτώμενων από τη CD44 και στη συνέχεια σχηματισμό θρόμβου(162,163). Η θρόμβωση που προκαλείται από επιφανειακή διάβρωση συμβαίνει σε 2 φάσεις. Η πρώτη φάση, ξεκινά με τη μεσολάβηση, για παράδειγμα, του υποδοχέα 2 τύπου Toll, και εκτίθεται σε κίνδυνο η βιωσιμότητα και η ακεραιότητα της ενδοθηλιακής μονοστιβάδας που επικαλύπτει την αρτηριοσκληρωτική πλάκα. Το απογυμνωμένο τμήμα στη εσωτερική επιφάνεια θα προσελκύσει στη συνέχεια αιμοπετάλια που ενεργοποιούνται μέσω της

επαφής τους με το κολλαγόνο και άλλα συστατικά της αρτηριακής εξωκυττάριας ουσίας, που προστατεύεται συνήθως από τα συστατικά του αίματος από την ενδοθηλιακή επένδυση του έσω χιτώνα. Η δεύτερη φάση, ξεκίνα με τη απελευθέρωση των κοκκιωδών περιεχομένων από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και την τοπική παραγωγή χημειοελκυστικών ουσιών για τα πολυμορφοπύρηνα και θα υποκινήσει αυτά τα κοκκιόκυτταρα να ενταχθούν στα αιμοπετάλια στις θέσεις της απόπτωσης του ενδοθηλίου. Με τη σειρά της η ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων θα μπορούσε να δημιουργεί δομές γνωστές ως εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων (NET) αποτελούμενες από κλώνους DNA που απελευθερώνονται από τα κοκκιόκυτταρα που πεθαίνουν (164). Αυτό το DNA δεσμεύει πρωτεάσες, παράγοντα ιστών και προ-οξειδωτικά ένζυμα που θα μπορούσαν να ενισχύσουν την τοπική ανοσοαπόκριση, την ενεργοποίηση θρομβίνης και την παραγωγή ινώδους και τέλος την παγίδευση περαιτέρω αιμοπεταλίων και ινώδους σε έναν εξελισσόμενο θρόμβο (149).

#### **4) Πλάκα χωρίς θρόμβο**

Σε ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς θρόμβο, η λειτουργική μεταβολή της στεφανιαίας κυκλοφορίας είναι η πιθανή αιτία της οξείας ισχαιμίας που εμπλέκει τις μεγάλες επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες ή την στεφανιαία μικροκυκλοφορία (Εικόνα 9D). Επικαρδιακός στεφανιαίος αγγειόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς στους οποίους δεν αποδεικνύεται αποφρακτική αθηροσκληρωτική πλάκα με τη στεφανιαία αγγειογραφία (165). Στη μελέτη CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome, Σπασμός στεφανιαίας αρτηρίας σε ασθενείς με οξύ Στεφανιαίο σύνδρομο), η στεφανιαία αγγειογραφία απέτυχε να αναδείξει βλάβες σε  $\approx 30\%$  των ασθενών με υποψία ΟΣΣ (166). Ενδοστεφανιαία χορήγηση ακετυλοχολίνης προκάλεσε στεφανιαίο σπασμό σχεδόν στο 50% των ασθενών αυτών. Παρόμοια ευρήματα αναδέχθηκαν σε μελέτη σε Ιαπωνικό πληθυσμό (167). Επίσης σπασμός στεφανιαίας αρτηρίας μπορεί να προκληθεί σε ασθενείς με αποφρακτική αθηροσκλήρωση. Πράγματι, μια κλασική μελέτη από τους Bertrand et al (168) διαπίστωσε ότι ο επαγόμενος από την εργονοβίνη σπασμός εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ποσοστό 40% σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, η ακετυλοχολίνη προκάλεσε σπασμό στο 20% των λευκών ασθενών και στο 60% των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου (169).



**Εικόνα 12.** Διαδρομές που εμπλέκονται στην θρόμβωση που προκαλείται από επιφανειακή διάβρωση. Διεγέρσεις όπως η διαταραγμένη ροή ή η εμπλοκή υποδοχέων του ανοσοποιητικού συστήματος όπως ο υποδοχέας-2 τύπου Toll (TLR2) μπορούν να ενεργοποιηθούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν το αρτηριακό τοίχωμα. Αυτά τα κύτταρα υποβάλλονται σε κυτταρικό θάνατο, π.χ., με απόπτωση. Τραυματισμένα ή νεκρά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορούν να αποκολληθούν, αποκαλύπτοντας την έσω μεμβράνη. Τα ουδετερόφιλα που προσελκύνονται από τις χημειοκίνες που παράγονται μέσω ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να συγκεντρωθούν στον απογυμνωμένο έσω χιτώνα και ο οποίος με τη σειρά του μπορεί να αποκοκκιοποιηθεί και να νεκρωθεί, απελευθερώνοντας ενδοκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NET). Τα σκέλη αυτά του εξωθιμένου DNA μπορούν να δεσμεύσουν τα περιεχόμενα των κόκκων των ουδετερόφιλων και άλλες πρωτεΐνες, π.χ., μυελοϋπεροξειδάση ή παράγοντα ιστών. Τα NETs αποτελούν έναν αντιδραστήρα που παράγει οξειδωτικούς παράγοντες όπως υποχλωριώδες οξύ και διεγείρει την πήξη τοπικά. Τα αιμοπετάλια που αλληλεπιδρούν με τη βασική μεμβράνη μπορεί να ενεργοποιηθούν και να απελευθερώσουν τα κοκκίωδη περιεχόμενα τους, συμπεριλαμβανομένων των χημειοκινών που μπορούν να στρατολογήσουν περαιτέρω λευκοκύτταρα, και σχηματίσουν την εστία ενός λευκού θρόμβου.

Οι Ιάπωνες έχουν υψηλότερη επικράτηση στεφανιαίου σπασμού από τους λευκούς για άγνωστους λόγους. Ο μικροαγγειακός σπασμός μπορεί επίσης να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου. Ο μηχανισμός αυτός πιθανώς λειτουργεί σε ασθενείς με Takotsubo

cardiomyopathy(170) που συμβαίνει συχνά σε απουσία αποφρακτικής αθηροσκλήρωσης (171). Ο μικροαγγειακός σπασμός μπορεί επίσης να προκαλέσει ισχαιμία σε αγγειογραφικά φυσιολογικέςεπικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες. Μικροαγγειακή ισχαιμία συχνά εκδηλώνεται ως στηθάγχη, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσειNSTEMI(172). Ο μακροαγγειακός ή μικροαγγειακός σπασμός μπορεί να είναι το αποτέλεσμα διαταραχής της αγγειοδιαστολής ή από αγγειοσυσταλτικά ερεθίσματα που δρουν σε υπερδραστικά αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα.(Εικόνα 13) (173,174). Οι Shimokawa et al (175) έδειξαν υπερδραστηριότητα των λείων μυϊκών κυττάρων σε στεφανιαίο τμήμα αρτηρίας χοίρου μετά από έκθεση του στεφανιαίου τμήματος σε φλεγμονώδες ερέθισμα (IL-1β). Μεταγενέστερα πειραματικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η αύξηση της Rho – kinase μπορεί να είναι ένας μηχανισμός της υπερδραστηριότητας των λείων μυϊκών κυττάρων.(176-178) Περιφερική ίνωση στα στεφανιαία μικροαγγεία μπορεί να συμβάλει στην ισχαιμία του μυοκαρδίου(179). Η παρατήρηση αυτή υπογραμμίζει τη δυνητική συμβολή σταθερών δομικών αλλαγών στα στεφανιαία αρτηρίδια πέρα από την εξασθενημένη αγγειοδιασταλτική λειτουργία του ενδοθηλίου σε απουσία αποφρακτικής νόσου των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών.

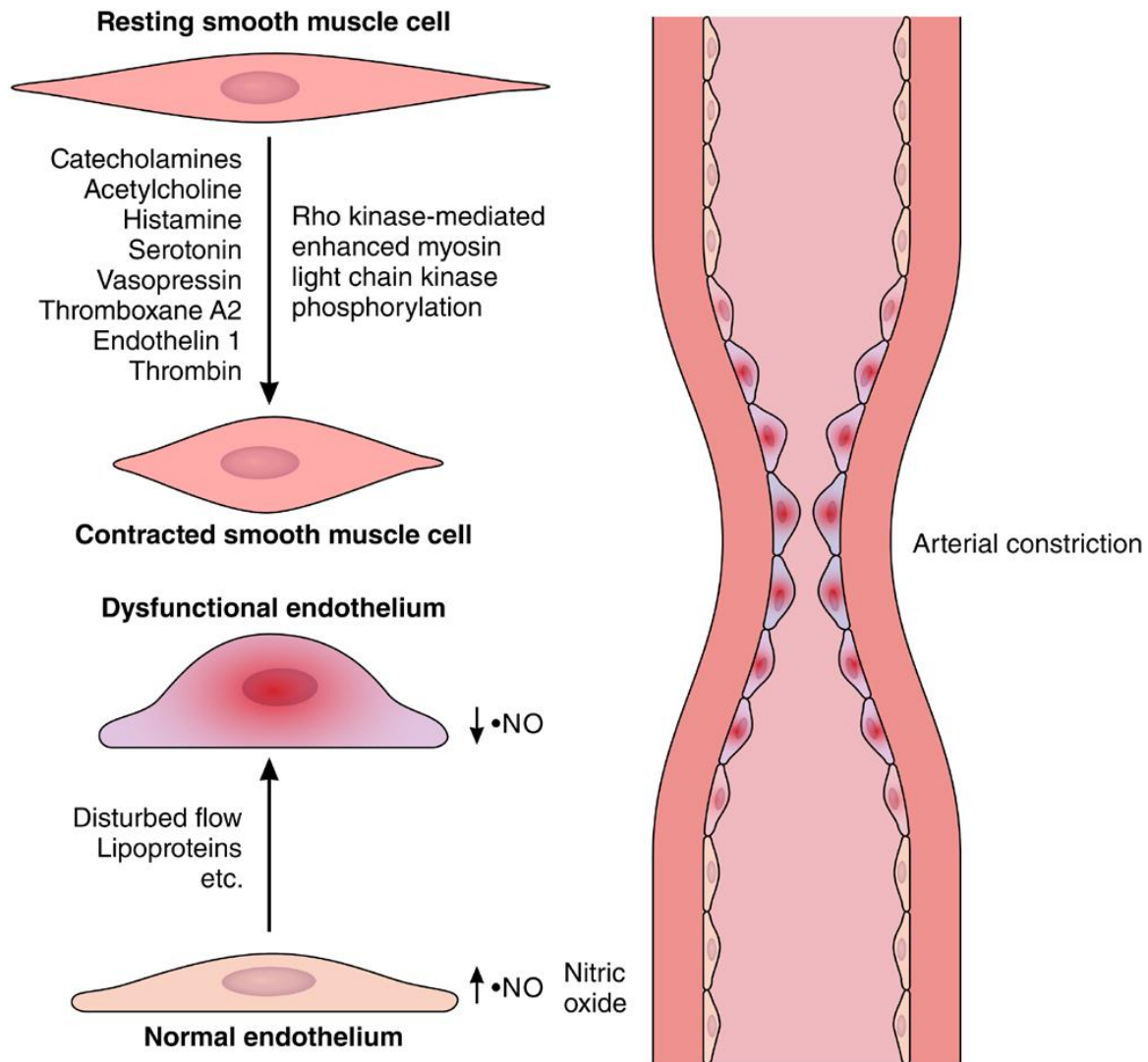
### **III. Μη επεμβατική αξιολόγηση ευάλωτων πλακών**

Η μη επεμβατική αξιολόγηση των ευάλωτων πλακών στοχεύει σε διαφορετικό πληθυσμό ασθενών από ότι η ενδοαγγειακή απεικόνιση (δηλ. σε ασυμπτωματικά άτομα που δεν έχουν ακόμη παρουσιάσει ένα οξύ αγγειακό συμβάν, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ένα).

#### **1) ΑξονικήΣτεφανιογραφία**

##### **(Multidetector computed tomography, MDCT)**

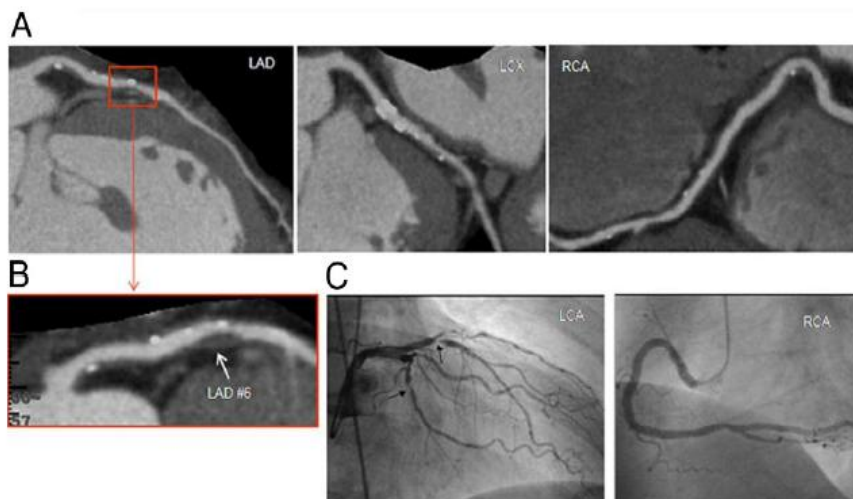
Τα τελευταία 10 χρόνια τεχνικές βελτιώσεις -συμπεριλαμβανομένης της ταχύτερης περιστροφής του σκελετού, αυξημένος αριθμός ανιχνευτών, μικρότερο πάχος τομής, και η χρήση διπλών πηγών ακτίνων Χ - έχουν σημαντικά αυξήσει τη χρονική και τη χωρική ανάλυση του ανιχνευτή (MDCT) (180). Η διαγνωστική ακρίβεια του 64-ανιχνευτή MDCT για τον εντοπισμό σημαντικής στεφανιαίας νόσου έχει φτάσει πάνω από 95%. Λόγω της ικανότητάς του να μετρά την τοπική εξασθένηση των ιστών, η MDCT επιτρέπει επίσης την απεικόνιση του τοιχώματος του αγγείου παρέχοντας πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά και την έκταση της αθηροσκλήρωσης (181, 182).



**Εικόνα 13.** Κυτταρικοί μηχανισμοί αρτηριακού επικαρδιακού σπασμού που σχετίζονται με την οξεία παθογένεια του στεφανιαίου συνδρόμου. Τα κύτταρα των λείων μυών στο μέσω χιτώννα των στεφανιαίων αρτηριακών αγγείων μπορούν να συσσωρευτούν ως απόκριση σε ερεθίσματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα(π.χ. ακετυλοχολίνη), τοπικές αποκρίσεις σεουσίες (π.χ. ισταμίνη) και φαρμακολογικά ερεθίσματα. Τοπική υπερδραστηριότητα των λείων μυϊκών κυττάρων που πραγματοποιείται κυρίως από αυξημένη δραστηριότητα της κινάσης Rho έχει ως αποτέλεσμα σπασμό. Τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ενδογενείς αγγειοδιασταλτικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένου του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Ένα μεγάλο μέροςερευνητών υποστηρίζει τη συμβολή του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου στην ακατάλληλη συστολή στεφανιαίων και άλλων αρτηριών.

Η MDCT μπορεί επίσης να ανιχνεύσει ορισμένα από τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ευάλωτη πλάκα, όπως η θετική αναδιαμόρφωση, η παρουσία επιφανειακών ασβεστοποιήσεων και η χαμηλότερη πυκνότητα πλάκας (~ 30 Μονάδες Hounsfield) (183-186). Σε ασθενείς με ΟΣΣ, η συνδυασμένη παρουσία αυτών των τριών χαρακτηριστικών

επιτρέπει την αναγνώριση της ασταθούς βλάβης με θετική τιμή πρόβλεψης, αρνητική τιμή πρόβλεψης και ακρίβεια 95%, 60%, και 70%, αντίστοιχα (185). Τα κριτήρια MDCT για την ευάλωτη πλάκα βασίστηκαν στα κριτήρια της VirtualHistology, σε ασθενείς με ΟΣΣ (187) και στα κριτήρια της ιστοπαθολογίας, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (188, 189). Οποτεδήποτε εντοπίζονται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου τα χαρακτηριστικά αυτά έχει αποδειχθεί ότι προβλέπουν την εμφάνιση του επόμενου ΟΣΣ (hazard ratio: 22,8) (Εικόνα14) (190). Με τη χρήση νεοσύστατων αντιδραστηρίων με βάση το ιώδιο που συσσωρεύονται επιλεκτικά σε μακροφάγα, η MDCT επίσης προσφέρει την ευκαιρία για την ανίχνευση πλακών που περιέχουν μακροφάγα (δηλ. ευάλωτες πλάκες). Σε αθηροσκληρωτικό μοντέλο κουνελιού, οι Hyafil et al (191,192) κατέδειξαν ότι το σήμα που ελήφθη με την MDCT συσχετίστηκε με ιστοπαθολογικά ευρήματα καθώς και με την πρόσληψη γλυκόζης όπως μετρήθηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Αν και τα αποτελέσματα αυτά μένει να επιβεβαιωθούν σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, μελέτες κινδύνου-οφέλους θα χρειαστεί επίσης να γίνουν πριν η MDCT χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση και διαχρονική αξιολόγηση των ευάλωτων πλακών σε ασθενείς, επειδή η επανειλημμένη έκθεση στην ακτινοβολία παραμένει ένας σημαντικός και ανησυχητικός περιορισμός των τρόπων απεικόνισης με ακτίνεςΧ(193).



**Εικόνα 14.** Αξονική στεφανιογραφία πριν την επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία σε ασθενή μετά από ΟΣΣ. Α) εικόνες πολυεπίπεδης αναμόρφωσης του πρόσθιου κατιόντος (LAD), της περισπωμένης (LCX) και δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA). (B) Θετική αναδιαμόρφωση, πλάκα χαμηλής εξασθένησης και ασβέστιο εντοπίστηκαν στο LAD # 6 σε αγγειογραφία στεφανιαίας υπολογιστικής τομογραφίας (CT). (Γ) οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) 6 μήνες μετά την CT αγγειογραφία, και το LAD # 6 προσδιορίστηκε ως η ένοχος βλάβη βάσει των επεμβατικών ευρημάτων της στεφανιαίας αγγειογραφίας. LCA; αριστερή στεφανιαία αρτηρία. Motoyama et al. (190).



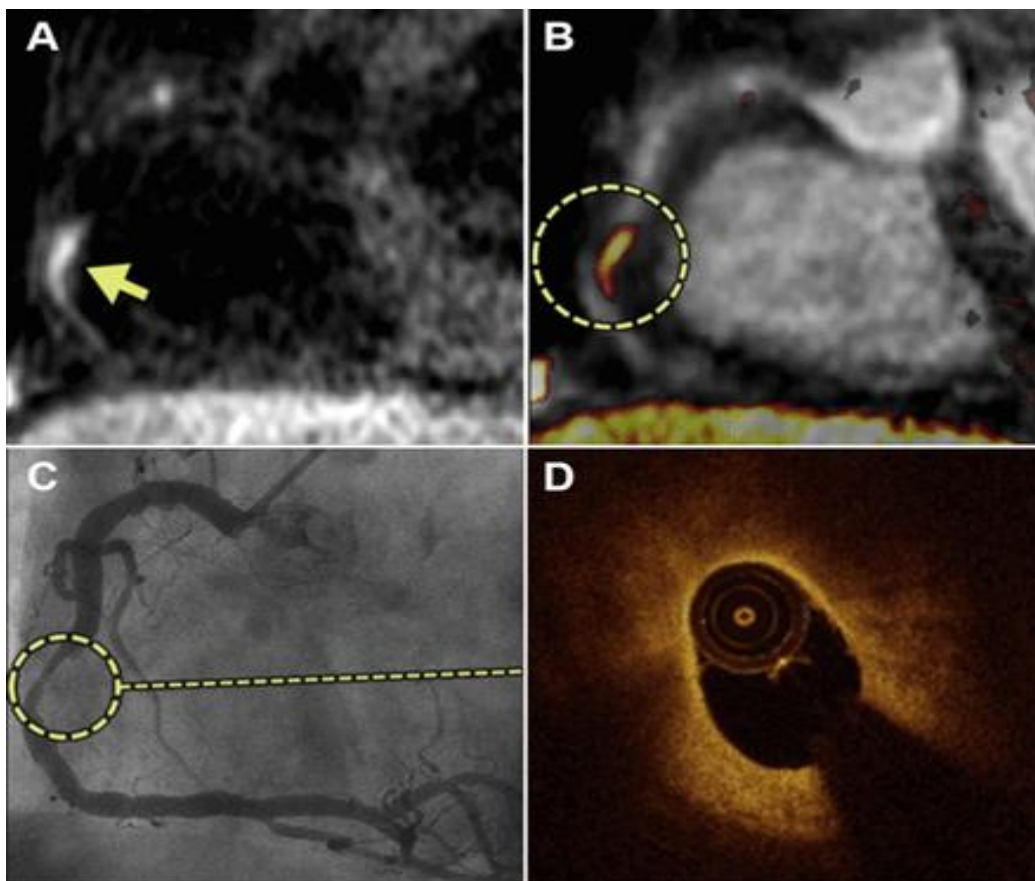
## **2) Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic resonance imaging, MRI).**

Η μαγνητική τομογραφία αξιολογεί τη βιοφυσική απόκριση των ιστών όταν τοποθετούνται σε ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο που εκτίθενται προσωρινά σε ηλεκτρομαγνητικούς RF παλμούς (194). Χρησιμοποιώντας διαφορετικούς συντελεστές αντίθεσης – όπως T1 σταθμισμένο, T2 σταθμισμένο, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να δώσει πληροφορίες για τα βιολογικά χαρακτηριστικά του ιστού ενδιαφέροντος, όπως το νερό, το λιπίδιο και το ινώδες περιεχόμενο. Κατά συνέπεια, έχει χρησιμοποιηθεί όλο και περισσότερο για να χαρακτηρίσει την αθηροσκληρωτική πλάκα. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι η πλέον κατάλληλη για τη μελέτη μεγάλων ή "στατικών" αρτηριών, όπως οι καρωτιδικές αρτηρίες. Το λίπος και τα ινώδη χαρακτηριστικά της πλάκας έχουν με ακρίβεια ποσοτικοποιηθεί σε T2-σταθμισμένες εικόνες, τόσο σε πειράματα σε ζώα (195) όσο και σε ανθρώπους (196, 197). Οι T2-σταθμισμένες εικόνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση του πάχους της ινώδους κάψας (198), τον εντοπισμό ρήξεων της ινώδους κάψας (199) και για ενδοπλακικές αιμορραγίες (200). Συμφωνία υπήρξε μεταξύ της MRI και της ιστοπαθολογίας για την αναγνώριση πλούσιων σε λιπίδια νεκρωτικών πυρήνων και για τις ενδοπλακικές αιμορραγίες σε ανθρώπινες καρωτιδικές πλάκες (196). Ο κύριος περιορισμός της μαγνητικής τομογραφίας για τον εντοπισμό των ευπαθών πλακών είναι η σχετικά χαμηλή αναπαραγωγικότητα (201, 202). (Εικόνα 15)

## **3) Πυρηνική απεικόνιση (Nuclear imaging. SPECT, PET)**

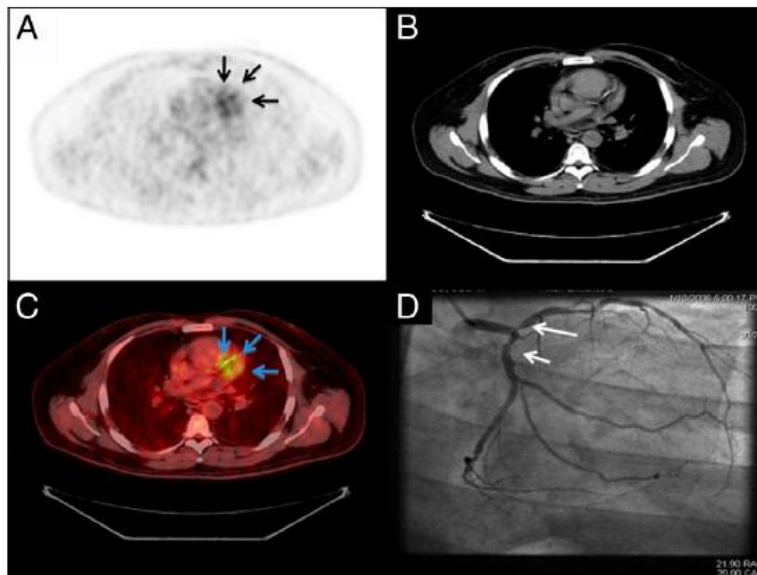
Μέθοδοι πυρηνικής απεικόνισης, όπως η ψηφιοποιημένη τομογραφία εκπομπής μονοφωτονίων (Single-photon emission computed tomography SPECT), και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET), είναι σχεδιασμένοι να απεικονίζουν συστηματικές διαταραχές, όπως η αθηροσκλήρωση. Χάρη στην ικανότητα τους για στοχευμένη απεικόνιση οι SPECT και PET προσφέρουν την ευκαιρία ειδικά να προσδιορίσουν τα διάφορα στοιχεία των αρτηριοσκληρωτικών πλακών καθ' όλο το μήκος του αρτηριακού δέντρου. Το SPECT και PET διαφέρουν με διάφορους τρόπους. Λόγω της καλύτερης χωρικής του ανάλυσης (4 έως 5 mm έναντι 1 έως 1,6 cm) (203, 204) και της εγγενούς ικανότητας ποσοτικοποίησης των βιολογικών διεργασιών το PET χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες πυρηνικής απεικόνισης της αθηροσκλήρωσης. Η σημασμένη με  $^{18}\text{F}$  φθοροδεοξυγλυκόζη ( $^{18}\text{F}$ -labeled fluorodeoxyglucose, FDG) είναι αυτή τη στιγμή ο πιο χρησιμοποιημένος ανιχνευτής για την απεικόνιση της φλεγμονής της πλάκας. Στα ενεργοποιημένα κύτταρα όπως είναι τα

ενεργοποιημένα μακροφάγα, η FDG ανταγωνίζεται τη γλυκόζη για φωσφορυλίωση για να δώσει FDG-6-φωσφορικό άλας. Επειδή το FDG-6-φωσφορικό έχει χαμηλή διαπερατότητα μεμβράνης και δεν αποτελεί σημαντικό υπόστρωμα ούτε των γλυκολυτικών ούτε των οδών σύνθεσης γλυκογόνου, προοδευτικά συσσωρεύεται στα κύτταρα ως το τελικό προϊόν της αντίδρασης της φωσφορυλίωσης. Η ενδοκυτταρική συσσώρευση του FDG-6-φωσφορικού μπορεί στη συνέχεια να απεικονιστεί και να ποσοτικοποιηθεί με το PET. Πειραματικά δεδομένα σε ζώα (205) αλλά και ανθρώπους (204,206), έδειξαν ότι περιοχές με υψηλή πρόσληψη FDG συσχετίζονται με περιοχές συσσώρευσης μακροφάγων, ανεξάρτητα από το μέγεθος της πλάκας (204) ή τη στένωση του αυλού (206). Η παρουσία υψηλών επιπέδων πρόσληψης FDG έχει επίσης αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την παρουσία δεικτών φλεγμονής όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες (207,208). Σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε FDG απεικόνιση του PET για τη σταδιοποίηση της νεοπλασματικής νόσου η αυξημένη πρόσληψη FDG σε μεγάλες αρτηρίες φαίνεται να προβλέπει επακόλουθα οξεία ισχαιμικά επεισόδια (209). Τέλος, το σήμα FDG PET έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα αναπαραγωγίμο (210, 211)



**Εικόνα15.** Στεφανιαίο σήμα σε T1-σταθμισμένη εικόνα μαγνητικού συντονισμού (MRI). A, T1-σταθμισμένη μαγνητική τομογραφία που εμφανίζει σήμα στο εσωτερικό του τοιχώματος της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (βέλος), που επισημαίνεται με τη γνήμη μαγνητική τομογραφία (κύκλος, B).C, η αγγειογραφία ακτίνων X παρουσιάζει σοβαρή στένωση σε αντίστοιχο στεφανιαίο τμήμα, με πλούσια σε λιπίδια πλάκα στην ίδια αυτή περιοχή σε τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) (D).Matsumotoetal78

Αν και η απεικόνιση FDG της φλεγμονής της μεγάλης αρτηρίας είναι σημαντική για την έγκαιρη αναγνώριση των ευάλωτων πλάκων, η απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών ήταν πιο προκλητική, λόγω κυρίως της έντονης πρόσληψης του ανιχνευτή από το γειτονικό μυοκάρδιο (203, 212). Επαρκής απεικόνιση της φλεγμονής της στεφανιαίας πλάκας με FDG PET πιθανότατα απαιτεί την καταστολή του σήματος FDG του μυοκαρδίου, για παράδειγμα με τη χρήση δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων, υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Εικόνα.16) (213, 214). Παρόλο που η πυρηνική απεικόνιση αποτελεί σήμερα τον κύριο τρόπο για την ανίχνευση ευάλωτων αθηροσκληρωτικών πλάκων, η έκθεση στην ακτινοβολία θα περιορίσει πιθανώς την ευρεία χρήση της για τη διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών με παράγοντες κίνδυνου, πολλοί από τους οποίους είναι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία



**Εικόνα16.** Αντιπροσωπευτικές εικόνες πρόσληψης FDG στεφανιαίου δέντρου (βέλη). FDG PET (A), CT (B), PET / CT (C) και στεφανιαία αγγειογραφία (D) από ασθενή με καλή καταστολή του μυοκαρδιακού σήματος με ένα παρασκεύασμα χαμηλών υδατανθράκων, υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Wykrzykowska et al. (214).

#### 4) Υπερηχογραφική απεικόνιση(Ultrasound imaging)

Οι παράγοντες αντίθεσης υπερήχων άνοιξαν το δρόμο για τον χαρακτηρισμό της πλάκας με υπερήχους. Οι παράγοντες αντίθεσης υπερήχων αποτελούνται από μικροφουσαλίδες, ακουστικά ενεργείες, με διάμετρο από 3 έως 4  $\mu\text{m}$ . Όταν εκτίθενται σε πεδίο υπερήχων, αυτές οι μικροφουσαλίδες αναπτύσσονται και συρρικνώνονται ρυθμικά, δημιουργώντας ισχυρά αναπαραγόμενα σήματα που μπορούν να ανιχνευθούν με τα συμβατικά συστήματα υπερήχων. Επιπλέον, οι μικροφουσαλίδες παράγουν ένα συγκεκριμένο μη γραμμικό σήμα που βοηθά να τις διαφοροποιήσουμε από τους περιβάλλοντες ιστούς (215, 216). Επειδή οι

παράγοντες αντίθεσης είναι καθαροί ενδοαγγειακοί ανιχνευτές, η υπερηχογραφία με αυτούς τους παράγοντες επιτρέπει την εκτίμηση της ποσότητας του αίματος που περιέχεται στο μικροαγγειακό σύστημα της περιοχής ενδιαφέροντος. Αυτή η αρχή έχει αξιοποιηθεί για να αξιολογήσει τη νεοαγγείωση στις καρωτιδικές πλάκες. Η υπερηχογραφία με βελτιωμένη αντίθεση επιτρέπει επίσης τη μοριακή απεικόνιση, με ειδικούς συνδέτες, όπως μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία προσαρτώνται στο κέλυφος των μικροφουσαλίδων. Επειδή οι μικροφουσαλίδες είναι περιορισμένες στον ενδοαγγειακό χώρο, απεικονίζονται μόνο μοριακοί στόχοι στην ενδοθηλιακή επιφάνεια.

#### **IV. Ενδαγγειακές τεχνικές απεικόνισης της ευάλωτης πλάκας.**

Οι ενδαγγειακές τεχνικές είναι κατάλληλες για τη διάκριση των ευάλωτων πλακών από τις πιο καλοήθεις βλάβες(217).Μια ακριβής μέθοδος απεικόνισης και ταυτοποίησης των ευάλωτων πλακών, πριν μεταπέσουν σε ένοχες πλάκες αλλά και μετά, στα πλαίσια της καθοδήγησης διαδερμικών ενδοστεφανιαίων παρεμβάσεων, θα είχε τεράστιο κλινικό και οικονομικό όφελος. Πρώτον, διότι θα συνέβαλε στην πρόληψη του ΟΣΣ και ενδεχομένως στη μείωση της θνητότητας της ΣΝ και δεύτερον, διότι θα συνεισέφερε στη βέλτιστη αντιμετώπισή του, μέσω της επιλογής της κατάλληλης επεμβατικής τεχνικής αλλά και τη μείωση της συχνότητας των επιπλοκών της. Η στεφανιογραφία, παρόλη την αναμφισβήτητη ιστορική της συνεισφορά, δεν αντιπροσωπεύει παρά μια «αυλογραφία» του στεφανιαίου αγγείου, παρέχοντας ελάχιστες, αδρές πληροφορίες σχετικά με τα τοιχώματά του. Από την άλλη, μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία, περιορίζονται από τη χαμηλή διακριτική τους ικανότητα και δεν είναι σε θέση να αναδείξουν πολλά από τα χαρακτηριστικά των ευάλωτων

##### **1) Συμβατική Ενδοαγγειακή Υπερηχογραφία (Intravascular Ultrasound - IVUS)**

Η IVUS εισήχθη στην κλινική πράξη στα τέλη της δεκαετίας του 1980 (218, 219), και αποτέλεσε την πρώτη καθιερωμένη ενδοαγγειακή απεικονιστική τεχνολογία που βασίζεται σε καθετήρα και συνιστά ακόμα πολύτιμο σύμμαχο στις διαδερμικές στεφανιαίες και άλλες παρεμβάσεις (π.χ. στην αορτή στα πλαίσια οξέος αορτικού συνδρόμου), αλλά και σημαντική συμπληρωματική εξέταση της αγγειογραφίας(220). Χρησιμοποιεί ένα μικροσκοπικό ηχοβολέα ενσωματωμένο στο άκρο καθετήρα. Η λειτουργία της βασίζεται

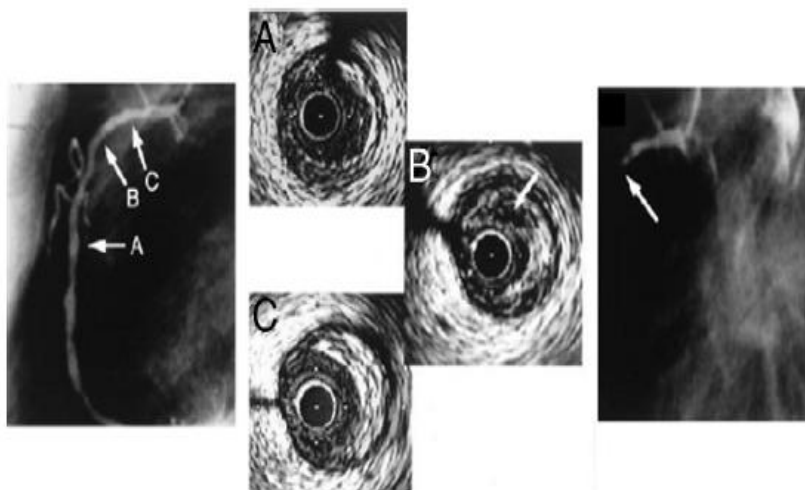
στην εκπομπή, εξασθένιση, οπισθοσκέδαση και συλλογή κυμάτων υπερήχου, που μετατρέπονται στη συνέχεια σε ηλεκτρικά σήματα και υφίστανται επεξεργασία για τη δημιουργία εικόνας. Η ένταση του σήματος της ραδιοσυχνότητας χρησιμοποιείται για την παραγωγή της εικόνας σε κλίμακα του γκριζου(Εικόνα17). Λόγω του σχετικά μεγάλου βάθους διείσδυσης, της τάξης των 10 mm, επιτρέπει ακριβή περιγραφή των διαστάσεων του αυλού και του αγγείου, όπως επίσης και της μορφολογίας, της κατανομής και της σοβαρότητας της αρτηριοσκληρυντικής βλάβης και δίνει τη δυνατότητα διάκρισης της θετικής ανδιαμόρφωσης του αγγείου. Λόγω όμως της σχετικά μικρής αξονικής διακριτικής ικανότητάς της, της τάξης των 100-200 μm, η IVUS χαρακτηρίζεται από περιορισμούς όσον αφορά την αναγνώριση άλλων χαρακτηριστικών των ευάλωτων πλακών, όπως για παράδειγμα το πάχος της ινώδους κάψας (221).

## **2) Ενδοαγγειακή Υπερηχογραφία με Εικονική Ιστολογία (VirtualHistologyIVUS -VH-IVUS).**

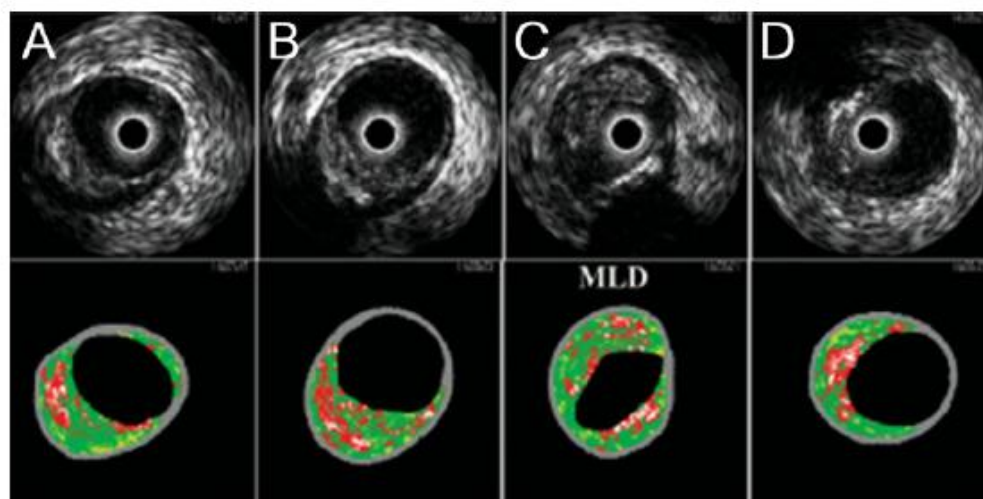
Η φασματοσκοπική ανάλυση των δεδομένων οπισθοσκέδασης, προστιθέμενη στην παραδοσιακή απεικόνιση της IVUS με την κλίμακα του γκρι, επιτρέπει το χαρακτηρισμό της μορφολογίας της πλάκας με τη μορφή ενός χρωματικού χάρτη(222). Οι δύο κυριότερες μέθοδοι αυτού του είδους της επεξεργασίας για το χαρακτηρισμό της μορφολογίας της πλάκας είναι η εικονική ιστολογία (Virtual Histology IVUS —VH-IVUS, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, CA, United States) και η ενδοαγγειακή υπερηχογραφία ενσωματωμένης οπισθοσκέδασης (Integrated Backscatter IVUS — IB- IVUS)(223, 224) (Εικόνα 18). Το πράσινο χρώμα αντιστοιχεί σε ινώδη ιστό, το κίτρινο σε ινολιπώδη, το ερυθρό σε νεκρωτικό πυρήνα και το λευκό σε ασβέστιο. Σύμφωνα με in vitro μελέτες και σε σύγκριση με ιστολογικά παρασκευάσματα, η VH-IVUS παρουσιάζει ακρίβεια της τάξης του 79,7%, 81,2%, 85,5% και 92,8% για την ταυτοποίηση του ινώδους ιστού, ινολιπώδους ιστού, νεκρωτικού πυρήνα και ασβεστίου, αντίστοιχα(227). Σε in vivo μελέτες η VH-IVUS προέβλεπε τη σύσταση της πλάκας με ακρίβεια της τάξης του 87,1% για τον ινώδη και ινολιπώδη ιστό, 88,3% για το νεκρωτικό πυρήνα και 96,5% για το ασβέστιο(228).

## **3) Ενδοαγγειακή Υπερηχογραφία Ενσωματωμένης Οπισθοσκέδασης (Integrated Backscatter IVUS-IB-IVUS).**

Η ευαισθησία της IB-IVUS για τη διάκριση ασβεστοποίησης, ινώδους και ινολιπώδους πλάκας είναι 100%, 94% και 84%, αντίστοιχα, τιμές συγκρίσιμες με αυτές της OCT (100%,



**Εικόνα 17. Αντιπροσωπευτικές εικόνες αθηροσκληρωτικής πλάκας με IVUS.** (Αριστερά) Το αγγειογράφημα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας παρουσιάζει ανωμαλίες του αυλού. (Α) Ήπια ομόκεντρος βλάβη. (Β) Έκκεντρη βλάβη με περιοχή άνηξη (βέλος). (Γ) Εκκεντρική αλλοίωση με υψηλή ηχογενετική πυκνότητα. (Δεξιά) Η απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας. Η αρτηρία αποφράσσεται στο τμήμα (βέλος) όπου βρίσκεται η έκκεντρη πλάκα με άνηξη περιοχή όπως είχε παρατηρηθεί με το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (B). Yamagishi et al. (225).

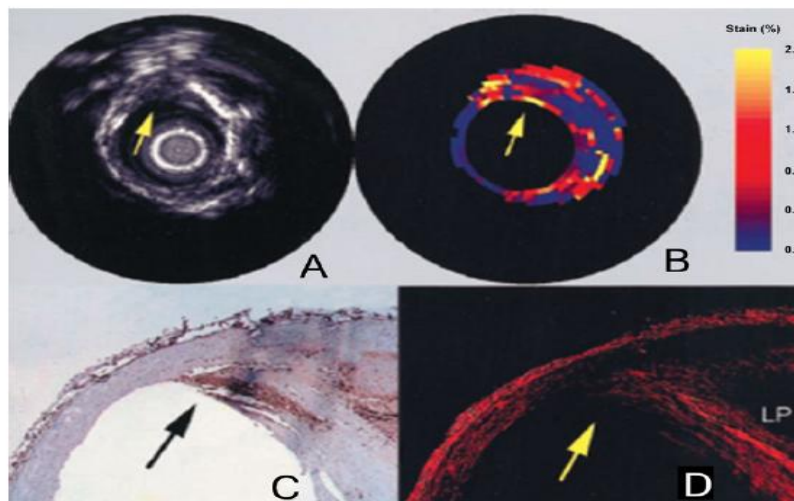


**Εικόνα 18. Τέσσερις τομές από το εγγύς στο άπω άκρο στεφανιαίας αρτηρίας ασθενούς με IVUS και VH.** Στο άνω πάνελ εμφανίζεται ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) σε κλίμακα γκρίζου και οι αναπαραγόμενες εικόνες εικονικής ιστολογίας IVUS εμφανίζονται στα κάτω πλαίσια. Μια παχιά ινώδης κάψα που επικαλύπτει έναν νεκρωτικό πυρήνα μπορεί να φανεί στο Α. Στο Β, μπορεί να φανεί ένα άλλο παχύ ινωδοαθήρωμα, αλλά η ινώδης κάψα περιέχει μικρές κηλίδες νεκρωτικού πυρήνα. Στο D, μπορεί να δει κανείς ένα λεπτότατο ινωδοαθήρωμα. (Γ) Ελάχιστη διάμετρος αυλού. Ο ινώδης, ινώδης-λιπώδης, νεκρωτικός πυρήνας και πυκνό ασβέστιο χαρακτηρίζονται ως πράσινο, κίτρινο, ερυθρό, και λευκό, αντίστοιχα. Surmely et al. (226) MLD; ελάχιστη διάμετρος αυλού.

98% και 95%, αντιστοίχως) και της συμβατικής IVUS (100%, 93% και 67%, αντίστοιχα)(229). Η μέθοδος αυτή φαίνεται επίσης ικανή να ανιχνεύει σειριακές μεταβολές της σύστασης αθηρωματικών πλακών (ποσοστό ινώδους και λιπώδους ιστού) και του αθηρωματικού φορτίου(230, 231)

#### 4) Ελαστογραφία βασισμένη σε Ενδαγγειακή Υπερηχογραφία

Βασίζεται στις διαφορετικές μηχανικές ιδιότητες παραμόρφωσης των ιστών ανάλογα με τη σύστασή τους(232). In vitro παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την αναγνώριση λιπιδίων πλακών(233). Μια παραλλαγή της τεχνικής αυτής (Intravascular Palrography) παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (89%) για την αναγνώριση ινοαθηρωμάτων λεπτής κάψας in vitro, ενώ in vivo φαίνεται να εμφανίζει θετική συσχέτιση με την αγγειοσκόπια (Εικόνα 19) για την αναγνώριση πλακών κίτρινης απόχρωσης, που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης(234).

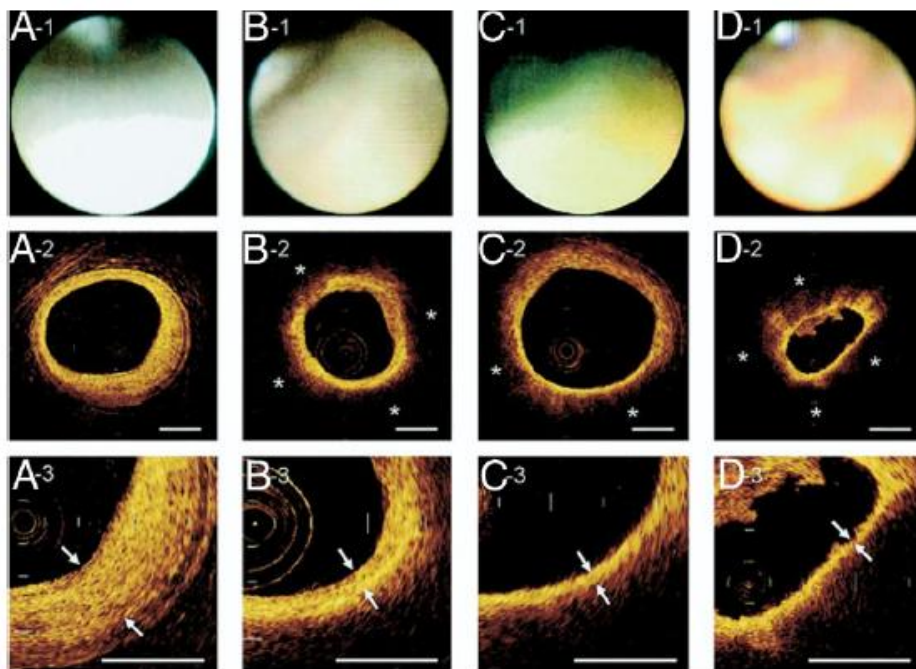


**Εικόνα 19. Μεταθανάτια ευάλωτη στεφανιαία πλάκα** Η μεταθανάτια ευάλωτη στεφανιαία πλάκα σημειώνεται (βέλος) στο ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (A), στο ελαστογράφημα (B), στη χρώση μακροφάγων (C) και στη χρώση με κολλαγόνο (D). Στο ελαστογράφημα, μια ευάλωτη πλάκα υποδεικνύεται από μεγάλη τάση στην επιφάνεια. Στην αντίστοιχη ιστολογία, μια μεγάλη ποσότητα μακροφάγων (C) είναι ορατή με ένα λεπτήκασα (D) και μία λιπιδική δεξαμενή (LP). Schaar et al. (56).

#### 5) Αγγειοσκόπια

Πρόκειται για τεχνική που χρησιμοποιεί τεχνολογία οπτικών ινών και προσφέρει άμεση απεικόνιση της επιφάνειας του αγγειακού τοιχώματος(235). Είναι σε θέση να χαρακτηρίσει τη σύσταση πλακών βάσει της εμφάνισής τους, να διακρίνει ερυθρούς από λευκούς θρόμβους και να ταυτοποιήσει ανωμαλίες του έσω χιτώνα, όπως εξελκώσεις και ρωγμές. Οι αρτηριοσκληρυντικές πλάκες διακρίνονται σε λευκές ή κίτρινες. Ιστοπαθολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι οι κίτρινες πλάκες περιέχουν υψηλή συγκέντρωση κρυστάλλων χοληστερόλης(236). Η αγγειοσκοπικά έντονη κίτρινη απόχρωση χαρακτηρίζει πλάκες με

λεπτή ινώδη κάψα υπερκείμενη λιπώδους πυρήνα (Εικόνα 20). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της αγγειοσκοπίας στην ταυτοποίηση ινοαθηρωματικής πλάκας με πάχος κάψας μικρότερο από 110  $\mu\text{m}$  είναι 98% και 96%, αντίστοιχα(237). Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι μεταξύ άλλων η υποκειμενικότητα περιγραφής της απόχρωσης και η ανάγκη απομάκρυνσης του αίματος από το οπτικό πεδίο.



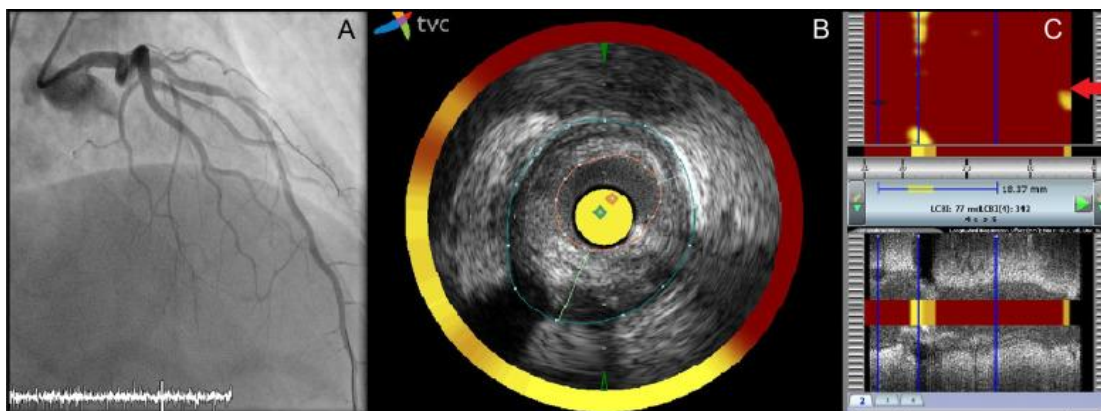
**Εικόνα20.** Αγγειοσκοπικέςεικόνες και οι αντίστοιχεςOCTεικόνες σε ασθενείς με OASISστις αγγειοσκοπικές εικόνες, το χρώμα της πλάκας βαθμολογείται ως λευκό (A-1), ανοικτό κίτρινο (B-1), κίτρινο (C-1) ή έντονο κίτρινο (D-1). Στην οπτικής συνεκτική τομογραφία (OCT) χαρακτηρίζεται από περιοχή φτωχή σε σήματα (A-2, B-2, C-2, D-2). Το ινώδες κάλυμμα αναγνωρίζεται ως πλούσια σε σήματα περιοχή μεταξύ της στεφανιαίας αρτηρίας(A-3, B-3, C-3, D-3, βέλη) και το πάχος του μετρήθηκε στο πάχος. Kuboetal. (87).

## 6) Φασματοσκοπία

Πρόκειται για μέθοδο με εκτεταμένη εφαρμογή στις φυσικές επιστήμες, η οποία στη συγκεκριμένη περίπτωση επεξεργάζεται το φάσμα μήκους κύματος που συλλέγεται από τη σκέδαση ή τη διάθλαση φωτεινής ακτινοβολίας από το στεφανιαίο αγγείο. Βασίζεται στην ιδιότητα διαφορετικών μορίων να έχουνμοναδικό φάσμα, δίνοντας τη δυνατότητα στην τεχνική αυτή να αναγνωρίζει τη χημική σύσταση του αγγειακού ιστού. Συγκεκριμένα συστατικά της αρτηριοσκληρυντικής πλάκας, όπως η χοληστερόλη ή το ασβέστιο, διαθέτουν μια μοναδική ταυτότητα απορρόφησης και διάθλασης του φωτός, που επιτρέπει την ανίχνευσή τους. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες και καλύτερα μελετημένες μέθοδοι της κατηγορίας είναι η φασματοσκοπία Raman και η φασματογραφία NIR (Near-InfraRed — κοντά στο υπέρυθρο φάσμα). Η φασματοσκοπία Raman (Raman Spectroscopy — RS) αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη μετατόπιση μήκους κύματος της διαθλώμενης από τον υπό μελέτη ιστό φωτεινής ακτινοβολίας Laser, γνωστή και ως μετατόπιση Raman (238). Η



χρήση συγκεκριμένου αλγορίθμου επιτρέπει στη μέθοδο την ταξινόμηση των αρτηριοσκληρυντικών πλακών με ειδικότητα της τάξης του 94%(239). Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η πτωχή διεισδυτική ικανότητα και η χαμηλή σχέση σήματος θορύβου. Η φασματοσκοπία NIR (NIR Spectroscopy — NIRS) χρησιμοποιεί ως πηγή ενέργειας ακτινοβολία με φάσμα μήκους κύματος κυμαινόμενου μεταξύ 800 και 2500 nm(50). Η μέθοδος αυτή παράγει, με τη βοήθεια αλγορίθμου, ένα χημειόγραμμα που απεικονίζει το λιπώδη ιστό με κίτρινο χρώμα(240) (Εικόνα21). Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι για την εφαρμογή της δεν απαιτείται απομάκρυνση του αίματος από το αγγείο. Μειονεκτήματα είναι ότι ταυτοποιεί ένα μόνο χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας, χωρίς να είναι σε θέση να δώσει σαφείς πληροφορίες για την ακριβή εντόπιση του λιπώδους πυρήνα. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην αγορά είναι διαθέσιμοι καθετήρες που συνδυάζουν την IVUS με τη NIRS. Στα αρνητικά της μεθόδου χρεώνεται, επίσης, ότι δεν παράγεται πραγματική εικόνα.



**Εικόνα21.** Η στεφανιογραφία και η αντίστοιχη φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας και ενδοαγγειακές υπερηχογραφήσεις (NIRS-IVUS) μιας στένωσης του πρόσθιου κατιόντος (LAD) σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε πρόσφατα σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA) λόγω εμφράγματος μυοκαρδίου με ST-ανύψωση. Μια αγγειογραφικά σημαντική στένωση του LAD μπορεί να φανεί στο πλαίσιο A. Μια συμβατική εικόνα IVUS της στένωσης, φαίνεται στο πλαίσιο B, και συμπληρώνεται από τις πρόσθετες πληροφορίες που παρέχονται από το NIRS (ένας χρωματικός δακτύλιος γύρω από την εικόνα IVUS). Το κίτρινο χρώμα υποδεικνύει την παρουσία και τη θέση των λιπιδίων στη βλάβη. Στο ορθογώνιο χημειογράφημα NIRS του της βλάβης με κίτρινο χρώμα υποδεικνύεται ένας λιπιδικός πυρήνας που βρίσκεται ακριβώς στη θέση της βαρύτερης στενώσεως (πλαίσιο C, ερυθρό βέλος). Το ύψος του χημειογράμματος αντιπροσωπεύει το pullback εντός της αρτηρίας ενώ το πλάτος αντιπροσωπεύει την περιστροφή του στοιχείου απεικόνισης από 0 έως 360°. Η έκταση του λιπιδικού πυρήνα ποσοτικοποιείται με τον δείκτη φόρτισης λιπιδικού-πυρήνα (LCBI). Το LCBI είναι το κλάσμα των κίτρινων στοιχείων στο χημειόγραμμα πολλαπλασιασμένο με 1000. Η περιοχή με το μεγαλύτερο λιπιδικό φορτίο χαρακτηρίζεται από τον μέγιστο δείκτη φόρτισης λιπιδίων (mxLCBI) ανά 4 mm (πλαίσιο C).

## 7) Ενδοφλέβια μαγνητική τομογραφία

### (Intravenous Magnetic Resonance Imaging - IV-MRI)

Υπάρχουν δύο διαθέσιμες τεχνικές. Η πρώτη χρησιμοποιεί ενδαγγειακά πηνία λήψης και επιτρέπει το χαρακτηρισμό ινώδους, λιπώδους και ασβεστοποιημένου ιστού, αλλά απαιτεί εξωτερικό μαγνήτη, μεγάλης διαμέτρου ενδαγγειακό καθετήρα και παράγει θερμότητα, χαρακτηριστικά που δεν επιτρέπουν τη χρήση της στις στεφανιαίες αρτηρίες(241). Η

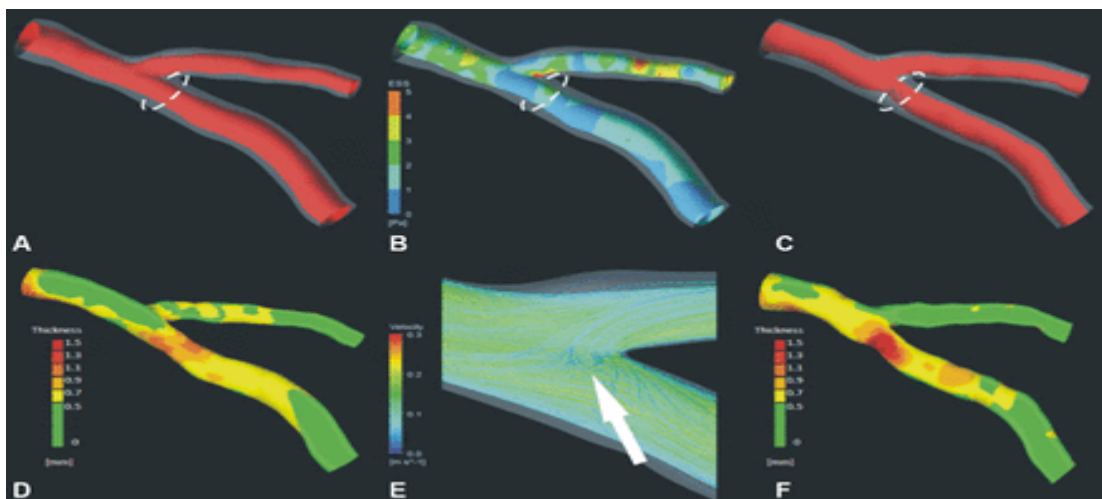
δεύτερη τεχνική χρησιμοποιεί καθετήρα που περιέχει μαγνήτη και πηνία εκπομπής και λήψης(242) και μπορεί να παράγει μια σάρωση που αντιπροσωπεύει ένα δείκτη λιπώδους κλάσματος(243). Η μέθοδος αυτή επιδεικνύει, ex vivo, ευαισθησία και ειδικότητα 95% και 100%, αντίστοιχα, για το χαρακτηρισμό της σύστασης αρτηριοσκληρυντικών πλακών(244), ενώ έχει δοκιμαστεί και in vivo χωρίς επιπλοκές(245). Στα αρνητικά της μεθόδου ότι, όπως και στη φασματογραφία, δεν παράγεται πραγματική εικόνα.

## **8) Θερμογραφία**

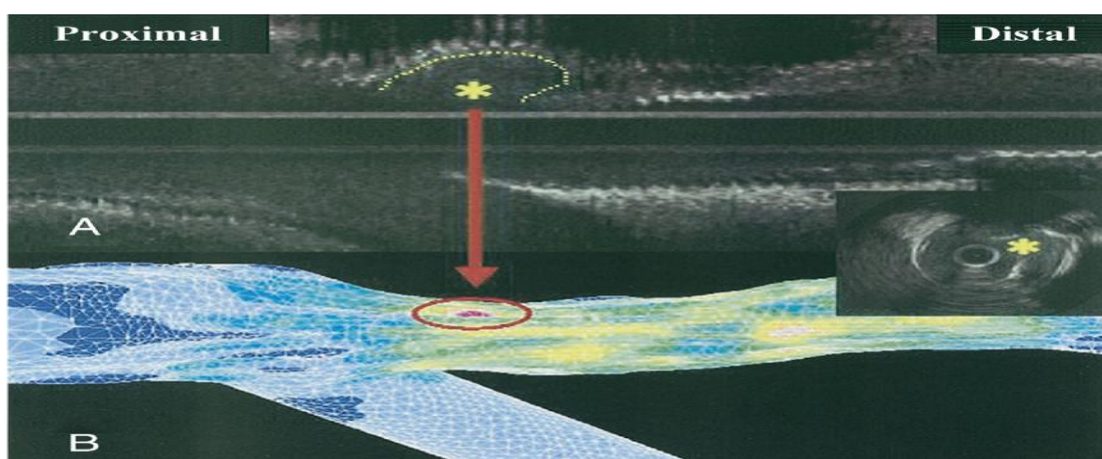
Ένα παρεπόμενο της φλεγμονώδους αντίδρασης στην ευάλωτη πλάκα είναι η παραγωγή θερμότητας. Η δυνατότητα θερμιστόρων ενσωματωμένων σε ενδαγγειακούς καθετήρες να ανιχνεύουν ελάχιστες μεταβολές θερμοκρασίας της τάξης των 0,05 °C με αξονική διακριτική ικανότητα 0,5 mm, τους καθιστά ικανούς να ταυτοποιούν περιοχές θερμοκρασιακής ετερογένειας που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ΟΣΣ(246), και επιπλοκών μετά από αγγειοπλαστική(248). Η θερμογραφία, προσφέροντας έναν τρόπο εντοπισμού περιοχών έντονης φλεγμονώδους δραστηριότητας, μπορεί να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία σε τεχνικές απεικόνισης, όπως η IVUS, παντρεύοντας την ανατομία με τη φυσιολογία(249, 250). Μειονεκτήματα της θερμογραφίας είναι η ανάγκη επαφής της συσκευής με το τοίχωμα του αγγείου, που μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του με όλες τις παρεπόμενες πιθανές επιπλοκές, και η σημαντική επικάλυψη θερμοκρασιών μεταξύ ασθενών με σταθερή στηθάγχη και ΟΣΣ. Επίσης, δεν υπάρχει καμία αδιάσειστη απόδειξη της σύνδεσης αυξημένων θερμοκρασιών με τις ευάλωτες πλάκες, ενώ φαίνεται ότι μεταβολές στην πίεση και στη ροή του αίματος στο στεφανιαίου αγγείο μπορεί να επηρεάσουν τις μετρήσεις του θερμίστορα(247,251)

## **9) Ανίχνευση διατμητικής τάσης με υπερήχους**

Αν και χαμηλές τάσεις διάτμησης έχουν συσχετιστεί με σχηματισμό πλάκας (252), οι εντοπισμένες υψηλής τάσης διατμήσεις έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ρήξης πλάκας (Εικόνα22) (253). Τρισδιάστατη αξιολόγηση με IVUS της τοπικής διατμητικής τάσης έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι είναι εφικτό και δυνατό να αποτελέσει μια χρήσιμη προσέγγιση για τον εντοπισμό ευάλωτων πλακών και πιθανές τοποθεσίες επερχόμενης ρήξης. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες.(Εικόνα 23)



**Εικόνα22.** Προσομοίωση διατμητικής τάσης και η πρόοδος της πλάκας. Τρισδιάστατη στεφανιαία ανακατασκευή κατά την έναρξη (A) και παρακολούθηση 3 ετών (C). εξωτερικό τοίχωμα του αγγείου που παρουσιάζεται με ημιδιαφανή τρόπο ώστε να επιτρέπει την απεικόνιση της κατανομής της πλάκας. B, E, προσομοίωση διατμητικής πίεσης που εκτελείται στη γραμμή βάσης. χαμηλή καταπόνηση εμφανίζεται με μπλε χρώμα και με ερυθρό χρώμα. Επιβάρυνση πλάκας στην αρχική γραμμή (D) και παρακολούθηση (F). το πράσινο δείχνει ελάχιστο πάχος και το ερυθρό αυξάνει το πάχος της πλάκας. Υπάρχει σημαντική εξέλιξη πλάκας στην περιοχή χαμηλής τάσης διατμήσεως κατά την έναρξη (κύκλος).



**Εικόνα23.** Αντιπροσωπευτική Χρωματική Χαρτογράφηση της κατανομής της Διατμητικής τάσης στο LAD ενός ασθενή ηλικίας 60 ετών που παρουσιάζει ασταθή στηθάγχη(A). Η διαμήκης ενδαγγειακή εικόνα υπερήχων. Η ρήξη πλάκας παρατηρήθηκε στην εγγύς περιοχή της πλάκας . (B). Χρωματική χαρτογράφηση της κατανομής της διατμητικής τάσης.Μία εντοπισμένη ανύψωση της διατμητικής τάσης παρατηρήθηκε στην επιφάνεια της πλάκας (Ερυθρός κύκλος) Αυτό το τμήμα αντιστοιχούσε στη θέση. Fukumoto et al. (253).

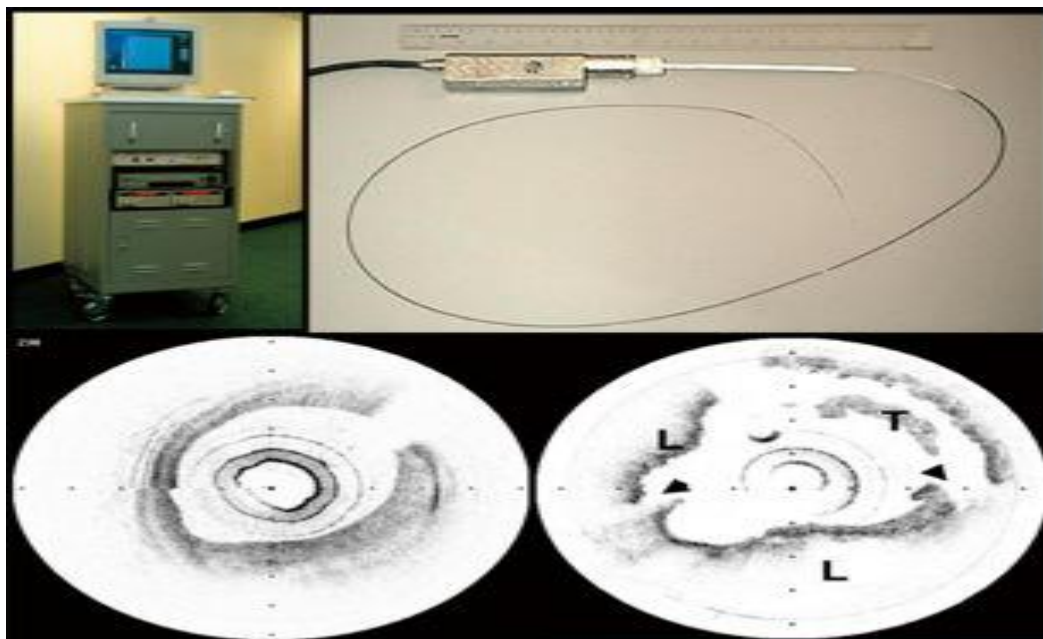
## V. Εισαγωγή στην οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT)

Η OCT αποτελεί μια απεικονιστική τεχνολογία ικανή να παράγει εικόνες της μικροδομής των υπό μελέτη ιστών με τη μορφή εγκάρσιων τομών και με πολύ υψηλή ευκρίνεια(254). Είναι μέθοδος ανάλογη της IVUS και έχει την ικανότητα να παρέχει δομικές πληροφορίες για βιολογικούς ιστούς, μέσω της μέτρησης της καθυστέρησης και του μεγέθους της αντανάκλασης του ανακλώμενου φωτός που υφίσταται οπισθοσκέδαση(254). Επειδή χρησιμοποιεί φως, καθιστά δυνατή μια ποικιλία φασματογραφικών τεχνικών(255), συμπεριλαμβανομένων της φασματογραφίας πόλωσης (Polarisation Sensitive OCT - PS-OCT)(256, 257), της φασματογραφίας απορρόφησης (Absorption Spectroscopy), της ελαστογραφίας (Quantitative OCT-Elastography)(258, 259), της τεχνικής Doppler (OpticalDopplerTomography)(260, 261) και της ανάλυσης διασποράς (DispersionAnalysis).

### 1) Ιστορική αναδρομή της εξέλιξης της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας

Η OCT οφείλει το όνομά της στον James Fujimoto. Αναπτύχθηκε από τους Huang και συν. στο Τεχνολογικό Ίδρυμα Μασσαχουσέτης (Massachusetts Institute of Technology - MIT) των Η.Π.Α. και παρουσιάστηκε σε δημοσίευση του 1991 ως μέθοδος *ex vivo* απεικόνισης του αμφιβληστροειδούς χιτώνα των οφθαλμών(254). Έκτοτε, προσφέροντας την «οπτική βιοψία», δηλαδή την απεικόνιση της ιστικής παθολογίας *in situ* και σε πραγματικό χρόνο, η OCT έχει βρεί αξιοσημείωτη εφαρμογή στην κλινική οφθαλμολογία, όπου χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση και εκτίμηση της εξέλιξης και απάντησης στη θεραπεία αμφιβληστροειδικών νοσημάτων(262,263). Είναι επίσης διαδεδομένη στη γαστρεντερολογία(264, 265), στην πνευμονολογία(266), στη δερματολογία(267, 268), στην αγγειολογία και πλείστες άλλες ιατρικές ειδικότητες. Η πρώτη *ex vivo* ενδαγγειακή εφαρμογή της OCT έλαβε χώρα το 1996 σε τμήματα αορτής(269), για να ακολουθήσει αργότερα τον ίδιο χρόνο η πρώτη *ex vivo* ενδοστεφανιαία χρήση της μεθόδου, βάσει πρωτοτύπου καθετήρα απεικόνισης με οπτικές ίνες(270). Η πρώτη *in vivo* ενδοσκοπική απεικόνιση με OCT σε ζωνικό μοντέλο έγινε το 1997(271). Το 1998 ιδρύεται επίσημα η πρώτη ερευνητική ομάδα καρδιακής OCT στον κόσμο, στο Γενικό Νοσοκομείο Μασσαχουσέτης (Massachusetts General Hospital - MGH), με σκοπό τη συστηματική εξερεύνηση των κλινικών εφαρμογών της μεθόδου(272). Η πρώτη *in vivo* μελέτη σε άνθρωπο, που επαλήθευσε την ασφάλεια και την εφικτότητα της ενδοστεφανιαίας OCT, έγινε με τη χρήση πρωτότυπης συσκευής στο MGH το 2002(221)(Εικόνα 24). Η πρώτη

εμπορικά διαθέσιμη συσκευή OCT παγκοσμίως, εισήχθη στην Ευρώπη το 2002. Ακολούθησαν μελέτες πιστοποίησης της ακρίβειας των εικόνων της μεθόδου, μέσω της σύγκρισής τους με ιστολογικά ευρήματα αρτηριοσκληρυντικών αρτηριακών τμημάτων από δείγματα νεκροψίας, που επιβεβαίωσαν την υψηλή ευαισθησία, την ειδικότητα και την αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου(275) και οδήγησαν στο χαρακτηρισμό της αθηρωματικής πλάκας και των διάφορων τύπων ενδαγγειακού θρόμβου(276). Το 2003, καταδείχθηκε σε ex vivo μελέτες η ικανότητα απεικόνισης συναθροισμένων μακροφάγων κυττάρων(274), βασικού συστατικού της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας(273).



**Εικόνα24.** Η πρωτότυπη συσκευή OCT που χρησιμοποιήθηκε για την πρώτη in vivo μελέτη στον άνθρωπο. Μπορούσε να κάνει διάκριση της ινώδους και της ρηχθείσας πλάκας YonetsuTetal, *CircJ*2013;77:1933-1940

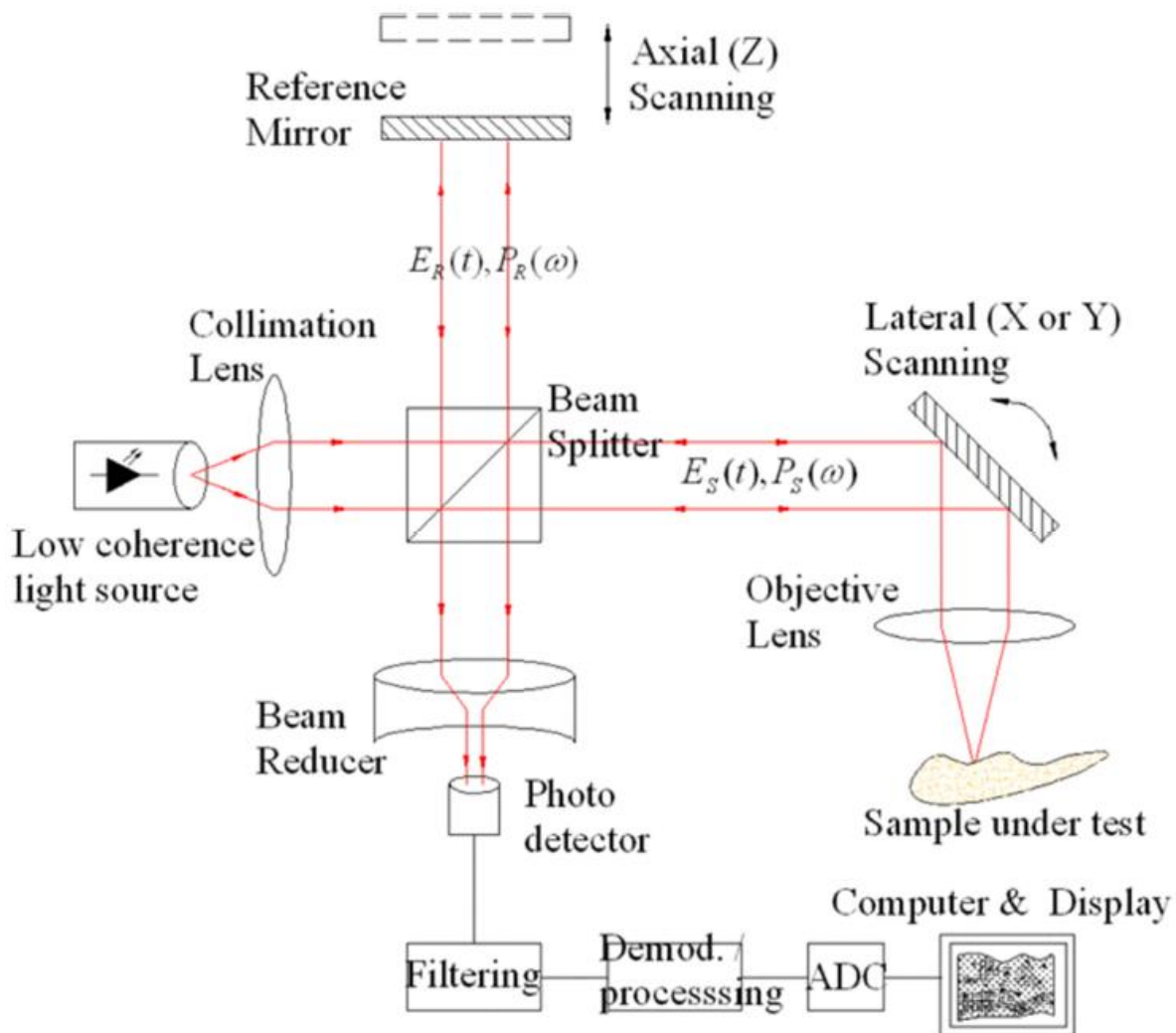
Το 2006 αποδείχθηκε ότι υπάρχει υψηλότερη συσχέτιση, όσον αφορά στην εκτίμηση του πάχους της ινώδους κάψας αθηρωματικών πλακών, μεταξύ των ιστολογικών μετρήσεων και εκείνων που γίνονται με τη μέθοδο της OCT(277). Η δεύτερη γενιά συσκευών OCT, που εισήγαγε την τεχνολογία Fourier ή Frequency Domain (FD-OCT), εμφανίστηκε στην αγορά το 2010 και χρησιμοποιείται πρακτικά με λίγες βελτιώσεις μέχρι και σήμερα.

## 2) Βασικές αρχές της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας

Η φωτεινή ακτινοβολία που χρησιμοποιείται στα πλαίσια της OCT βρίσκεται κοντά στο υπέρυθρο φάσμα, έχοντας τυπικά μήκος κύματος της τάξης των 1,3  $\mu\text{m}$ , και είναι άραφα στο ανθρώπινο μάτι. Η συσκευή μετράει την καθυστέρηση του φωτός που υφίσταται διάθλαση ή οπισθοσκέδαση και συλλέγεται από τον καθετήρα απεικόνισης με τη χρήση μιας τεχνολογίας που καλείται μορφομετατροπή (interferometry). Η εκπεμπόμενη από τη

συσκευή ακτινοβολία πρακτικά διαχωρίζεται από το μορφομετατροπέα σε ένα σκέλος δείγματος, που κατευθύνεται από τον καθετήρα στον υπό μελέτη ιστό και σε ένα σκέλος αναφοράς, που καλύπτει προκαθορισμένη γνωστή απόσταση. Μετά τη συλλογή από τον καθετήρα της ακτινοβολίας των δύο προαναφερόμενων σκελών που υφίσταται οπισθοσκέδαση, τα δύο σκέλη επανασυνδυάζονται και αναγνωρίζονται από ειδικό ανιχνευτή (Εικόνα25). Όταν η καλυπτόμενη από τα δύο σκέλη απόσταση είναι αδρά ισοδύναμη, ανιχνεύεται ένα μοτίβο σημάτων υψηλής και χαμηλής έντασης, γνωστό ως παρεμβολή (interference)(278). Το μοτίβο αυτό της παρεμβολής αναλύεται από το σύστημα της OCT και καθορίζεται ο βαθμός της οπισθοσκέδασης ως συνάρτηση της χρονοκαθυστέρησης ή του βάθους εντός του μελετούμενου ιστού και η συνάρτηση αυτή ονομάζεται γραμμή A. Η διαδικασία μορφομετατροπής είναι απαραίτητη διότι η ταχύτητα του φωτός είναι τόσο υψηλή ( $3 \times 10^8$  m/s) που διαφορετικά δεν θα υπήρχε τρόπος καταγραφής της ανακλώμενης ακτινοβολίας(279). Η εικόνα σχηματίζεται με τη μορφή εγκάρσιας τομής, καθώς ο απεικονιστικός καθετήρας με τις περιστρεφόμενες οπτικές του ίνες συλλέγει και καταγράφει γραμμές A από όλα τα σημεία του υπό μελέτη ιστού του αγγείου. Η αξονική εμβέλεια επί της οποίας μπορεί να παραχθεί μια εικόνα ονομάζεται κυμαινόμενο βάθος και κυμαίνεται από 4-6 cm. Το συνολικό εύρος της δυνατής απεικόνισης είναι το διπλάσιο του κυμαινόμενου βάθους, δηλαδή 8-12 cm. Η ποιότητα της παραγόμενης εικόνας είναι εν μέρει εξαρτώμενη από τη χωρική διακριτική ικανότητα ή χωρική ανάλυση, η οποία αντιπροσωπεύει την ελάχιστη απόσταση μεταξύ δύο γειτονικών σημείων που μπορούν να απεικονιστούν ανεξάρτητα μεταξύ τους και έχει δύο συνιστώσες, την αξονική και την εγκάρσια ή πλευρική χωρική ανάλυση. Η αξονική χωρική διακριτική ικανότητα είναι παράλληλη προς την κατεύθυνση του σήματος της εκπεμπόμενης φωτεινής ακτινοβολίας, εξαρτάται από το μήκος κύματός της και είναι της τάξης των 10-15  $\mu\text{m}$ . Οι ακτίνες του εκπεμπόμενου φωτός συγκλίνουν με τη βοήθεια μικροσκοπικού φακού ευρισκόμενου στο άκρο του καθετήρα απεικόνισης σε ένα σημείο ελάχιστης διαμέτρου που ονομάζεται εστία και εν συνεχεία αποκλίνουν. Η εστία βρίσκεται συνήθως 1-3 mm έξω από το κάλυμμα του καθετήρα. Η πλευρική χωρική διακριτική ικανότητα της OCT είναι βέλτιστη στην εστία και τυπικά ανέρχεται σε 20-40  $\mu\text{m}$ . Ο διαθλαστικός δείκτης αποτελεί ιδιότητα του ιστού που καθορίζει την ταχύτητα του φωτός. Όταν η φωτεινή ακτινοβολία συναντά το όριο μεταξύ δύο ιστών με διαφορετικούς διαθλαστικούς δείκτες, ένα μέρος της συνεχίζει να μεταδίδεται, ενώ το άλλο υφίσταται διάθλαση ή οπισθοσκέδαση. Αυτό το τελευταίο μέρος συλλέγεται και αναλύεται από τον καθετήρα. Ο βαθμός του φωτός που υφίσταται οπισθοσκέδαση, και κατά συνέπεια η ένταση της παραγόμενης εικόνας, εξαρτάται από το μέγεθος της διαφοράς των διαθλαστικών δεικτών μεταξύ των δύο ιστών. Αντίθεση

ονομάζεται το χαρακτηριστικό εκείνο της παραγόμενης εικόνας που σχετίζεται με τη διαφορά της έντασης της οπισθοσκέδασης που διακρίνει ένα σημείο σε σχέση με άλλο στο φόντο.



**Εικόνα25.** Φυσική αρχή της απεικόνισης της OCT.

Δυναμικό εύρος ονομάζεται η διαφορά μεταξύ των ελάχιστων και των μέγιστων σημάτων που μπορούν να ανιχνευτούν και να απεικονιστούν από το σύστημα της OCT και είναι συνήθως της τάξης των 30-50 dB. Ευαισθησία μιας συσκευής είναι η παράμετρος που περιγράφει την ελάχιστη ένταση ενός ανιχνεύσιμου σήματος και κυμαίνεται μεταξύ -90 με -110 dB. Το βάθος διείσδυσης αποτελεί έναν όρο που ουσιαστικά σημαίνει πόσο βαθιά εντός του υπό μελέτη ιστού μπορεί η συσκευή της OCT να παράγει εικόνα στην οποία το σήμα θα είναι μεγαλύτερο από το «θόρυβο». Το φως που διέρχεται από έναν ιστό εξασθενεί σε συνάρτηση με την απόσταση που διανύει. Αυτό οφείλεται στην απορρόφηση και τη σκέδαση που υφίσταται. Η σκέδαση αποτελεί την κυρίαρχη αιτία εξασθένησης του φωτός για μήκη κύματος της τάξης των 1,3 μm και είναι εξαρτώμενη από τα χαρακτηριστικά του ιστού (μεγαλύτερη για το λιπώδη ιστό, μικρότερη για τον ινώδη). Το

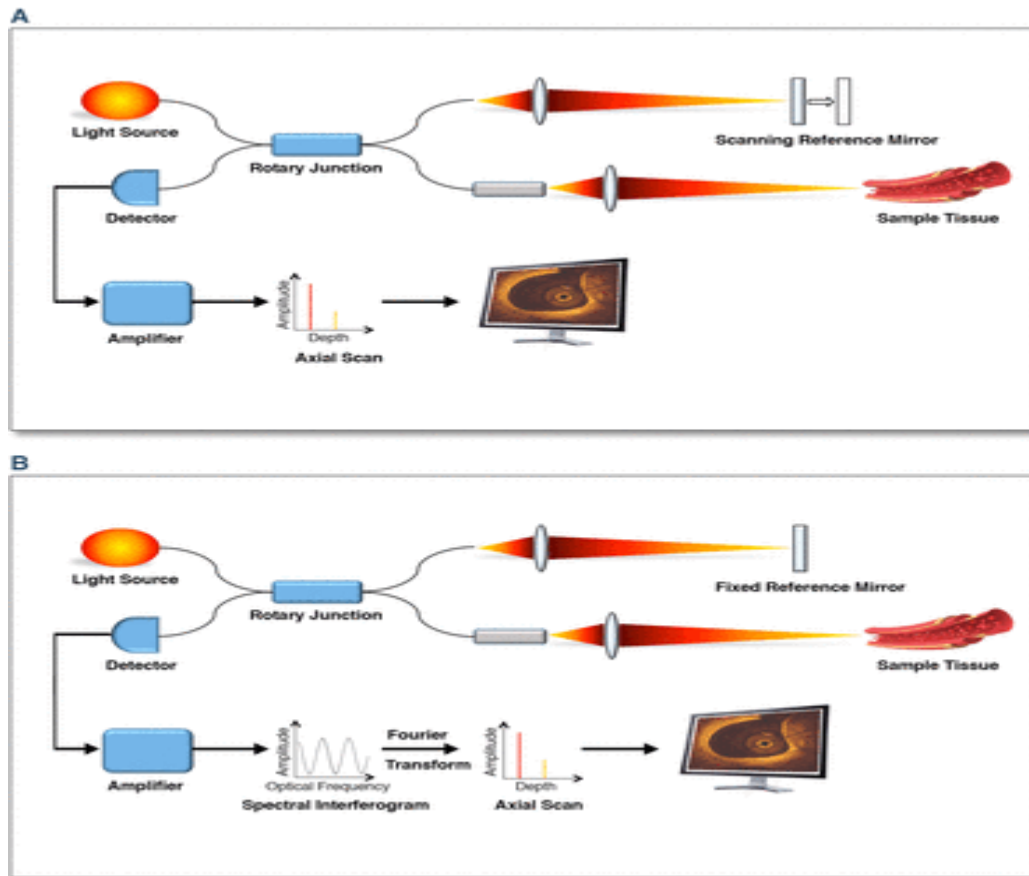
βάθος διεύθυνσης είναι βασικό χαρακτηριστικό της τεχνολογίας της OCT και κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 2 mm.

### 3) Διαθέσιμα συστήματα οπτικής συνεκτικής τομογραφίας

Η πρώτη γενιά των συσκευών OCT χαρακτηρίζεται από την τεχνολογία Time Domain (**Time-Domain-OCT — TD-OCT**) (Εικόνα 26). Στην περίπτωση αυτή η φωτεινή ακτινοβολία εστιάζεται στον υπό μελέτη ιστό και οι εικόνες παράγονται με τη βοήθεια μορφομετατροπεία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Η πρώτη συσκευή αυτής της τεχνολογίας που διατέθηκε εμπορικά ήταν το μοντέλο M2 (LichtLab Imaging Inc, Westford, MA, USA), που εισήχθη στην Ευρώπη το 2002 (Εικόνα 24). Η συσκευή αυτή λειτουργεί με ταχύτητα σάρωσης 15 frames/sec, χρησιμοποιώντας έγχυση φυσιολογικού ορού ή/και απόφραξη αγγείου. Μια εξελιγμένη μορφή του M2, τη ίδιας τεχνολογίας, αποτέλεσε το μοντέλο M3, με ταχύτητα σάρωσης 20 frames/sec, που εισήχθη μόνο στην αγορά της Ιαπωνίας το 2007. Η δεύτερη γενιά συσκευών χαρακτηρίζεται από την τεχνολογία Fourier Domain (**Fourier-Domain-OCT — FD-OCT**) ή Optical Frequency Domain Imaging (OFDI) (Εικόνα 27), που επίσης χρησιμοποιεί μορφομετατροπεία, αλλά με laser σάρωσης συχνοτήτων με εύρος σάρωσης μεταξύ 1250 και 1350 nm (280, 281). Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει πρακτικά την ταυτόχρονη μέτρηση όλων των σημάτων της ανακλώμενης ακτινοβολίας που υφίσταται οπισθοσκέδαση από όλα τα προσετικά βάθη του υπό μελέτη ιστού. Οι μετρούμενες καθυστερήσεις στην αντανάκλαση του φωτός αποδίδονται από το μορφομετατροπεία ως διαφορετικές συχνότητες ανάλογες με το μέγεθος της καθυστέρησης. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η χαρτογράφηση του υπό μελέτη ιστού με τη μορφή διακριτών σημείων κωδικοποιημένων από διαφορετικές συχνότητες κατ' αναλογία, τρόπον τινά, προς τη μαγνητική τομογραφία, επιτυγχάνοντας εντυπωσιακή βελτίωση της ευαισθησίας και της ταχύτητας απεικόνισης, με την τελευταία να αυξάνεται έως και δέκα φορές σε σχέση με τις συσκευές πρώτης γενιάς (282-284). Πρώτη διαθέσιμη συσκευή αυτής της τεχνολογίας αποτέλεσε το σύστημα C7XR TM (LichtLab Imaging Inc, Westford, MA, USA) (Εικόνα 27), το οποίο εισήχθη στην αγορά το 2010. Η εν λόγω τεχνολογία παρέχει τη δυνατότητα ταχυτήτων σάρωσης της τάξης των 100 frames/sec, καθιστώντας εφικτά μεγαλύτερα μήκη (έως 6 cm εντός χρόνου έγχυσης 3 sec) και μεγαλύτερες ταχύτητες μηχανικής απόσυρσης του καθετήρα απεικόνισης (από 3 mm/s στο M2 σε 20 mm/s στο σύστημα C7XR TM), υψηλότερη πυκνότητα αξονικής σάρωσης (από 200 axial scans/frame σε 500 axial scans/frame), μεγαλύτερο κυμαινόμενο βάθος (11 με 12



cm), βελτιωμένη απεικονιστική ποιότητα και όλα αυτά με τη χορήγηση μικρότερης ποσότητας σκιαγραφικού και χωρίς να απαιτείται απόφραξη αγγείου με μπαλόνι(285, 286).



### ΕΙΚΟΝΑ 26. Διαγραμματική απεικόνιση της OCT

Περιγράφονται οι δύο τύποι συστημάτων τομογραφίας οπτικής συνοχής (OCT), (A) πεδίο χρόνου και (B) συχνότητα. Υπάρχουν δύο τύποι συστημάτων OCT: τομέας χρόνου (Σχήμα 1A) και τομέας συχνότητας (Σχήμα 1B). Το σύστημα χρονικής περιοχής πρώτης γενιάς-OCT απαιτούσε τη διαδοχική μέτρηση των οπτικών ηχώ από διαφορετικά βάθη μετακινώντας το κάτοπτρο αναφοράς (4). Αυτό απαιτούσε αρχικά τη χρήση ενός μπαλονιού για να αποφράξει τη ροή αίματος της στεφανιαίας και η αργή ταχύτητα τραβήγματος 1 έως 5 mm / s οδήγησε σε χρόνους πρόσληψης εικόνας 3 έως 45 s (4). Ακολούθως, αποκτήθηκε ένα πεδίο απεικόνισης χωρίς αίμα με ελεγχόμενη ενδαγγειακή έγχυση παράγοντα αντίθεσης, αποκλείοντας την ανάγκη για ένα αποφρακτικό μπαλόνι (5). Τα συστήματα δεύτερης γενιάς συχνότητας-OCT χρησιμοποιούν μια πηγή φωτός που σαρώνεται γρήγορα σε μήκος κύματος από 1,25 έως 1,35 μm, επιτρέποντας ταυτόχρονη καταγραφή ανακλάσεων από διαφορετικά βάθη χωρίς κίνηση του κατόπτρου αναφοράς (6). Τα προφίλ βάθους στη συνέχεια ανακατασκευάζονται με μετασχηματισμό Fourier. Αυτό επιταχύνει την απόκτηση εικόνας 10 φορές, με επιταχυνόμενες ταχύτητες pullback έως και 40 mm / s και διαδρομές απεικόνισης μήκους μέχρι 150 mm με έγχυση N/S ή παράγοντα αντίθεσης 3- έως 5 s χωρίς την ανάγκη παρατεταμένης απόφραξης (6).

Τα πλεονεκτήματα αυτά μεταφράζονται σε μικρότερη συχνότητα παροδικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων ενδεικτικών ισχαιμίας του μυοκαρδίου και στηθαγικών ενοχλημάτων, μειωμένο κίνδυνο υπερφόρτισης όγκου και πρόκλησης οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονικού οιδήματος, μικρότερη επιβάρυνση των νεφρών και μείωση του κινδύνου νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικό και ταχύτερη χρονικά διαδικασία εξέτασης. Συστήματα αυτής της τεχνολογίας παράγονται πλέον από πολλούς κατασκευαστές, όπως οι St. Jude Medical (Westford, Massachusetts), Terumo (Tokyo, Japan), και Volcano (Rancho Cordova, California)(287).



**Εικόνα27.**Κονσόλα, απεικονιστικός καθετήρας και συσκευή μηχανικής απόσυρσης του συστήματος δεύτερης γενιάς FD-OCTCX7-XR (St. JudeMedical, Westford, Massachusetts, USA)

Η τεχνολογία αυτή, χάρη στην υψηλότερη ταχύτητα σάρωσης και απόσυρσης του απεικονιστικού καθετήρα, παράγει εικόνες με πολύ λιγότερα πλασματικά ευρήματα κίνησης (artifacts) σε σχέση με την IVUS, επιτρέποντας, με την εφαρμογή κατάλληλου λογισμικού, την τρισδιάστατη απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών(288). Επίσης, έχουν αναπτυχθεί ερευνητικά συστήματα OCT με αξονική χωρική διακριτική ικανότητα της τάξης του 1  $\mu\text{m}$ (289), που μπορούν πλέον να δίνουν πληροφορίες σε σχέση με την αθηρογένεση σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο.

#### 4) Εξοπλισμός ενός συστήματος οπτικής συνεκτικής τομογραφίας

Ένα ολοκληρωμένο σύστημα OCT απαρτίζεται σχηματικά από τρία υποσυστήματα(350): ένα σύστημα καθετήρα, ένα σύστημα ελέγχου (κονσόλα) και ένα σύστημα ψηφιακής αποθήκευσης και επεξεργασίας εικόνων DICOM.

- Σύστημα καθετήρα.

Ο απεικονιστικός καθετήρας μιας συσκευής OCT περιλαμβάνει μια περιστρεφόμενη οπτική ίνα (single-mode optical fiber), έναν φακό (στο άπω άκρο του) που εστιάζει τη φωτεινή ακτινοβολία και ένα μικροσκοπικό ανακλαστικό κάτοπτρο που την κατευθύνει πλευρικά προς το τοίχωμα του αγγείου. Στο εγγύς άκρο του ο καθετήρας συνδέεται με ένα μηχανικό σύστημα περιστροφής, υπεύθυνο για την περιστροφή της οπτικής ίνας, και μια μηχανική

μονάδα απόσυρσης. Κατά περίπτωση, μπορεί να συνυπάρχει ένα εύκαμπτο οδηγό καλώδιο που καλύπτει την οπτική ίνα και βοηθά στο χειρισμό της. Το οδηγό καλώδιο, η οπτική ίνα, ο φακός και το ανακλαστικό κάτοπτρο περιβάλλονται από διαφανές κάλυμμα. Οι σύγχρονοι απεικονιστικοί καθετήρες (FD-OCT) συνδυάζονται με καθετήρες μονήρους αυλού (over-the wire technique), με πάχος 2,4 με 3,2 Fr, οι οποίοι είναι συμβατοί με συμβατικά οδηγά σύρματα αγγειοπλαστικής 0,014” και θηκάρια εισαγωγής καθετήρων της τάξης των 6 Fr ή μεγαλύτερα.

- Σύστημα ελέγχου / Κονσόλα.

i. Παρέχει τη φωτεινή ακτινοβολία και συλλέγει το μέρος που υφίσταται οπισθοσκέδαση.

ii. Παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου της ταχύτητας περιστροφής και απόσυρσης.

iii. Παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου ρυθμίσεων της εικόνας, π.χ. χρώμα, ένταση κ.τ.λ.

iv. Επιτρέπει τη ρύθμιση της παραμέτρου Z-offset, η οποία σχετίζεται με ελάχιστες μεταβολές του μήκους της οπτικής οδού (σκέλος δείγματος και σκέλος αναφοράς) των οπτικών ινών, και αν δε βαθμονομείται συχνά μπορεί να συνδυάζεται με λάθη στη μέτρηση χωρικών διαστάσεων.

- Σύστημα ψηφιακής αποθήκευσης και επεξεργασίας εικόνων DICOM(Digital Imaging and Communication in Medicine).

Διατίθεται από το 2011 και συμβάλλει στην καταγραφή, επεξεργασία και μεταφορά των ψηφιακά αποθηκευμένων εικόνων και στη συμβατότητα με άλλες ιατρικές συσκευές.

## 5) Πρωτόκολλα απεικόνισης στην οπτική συνεκτική τομογραφία(290)

i) Πρωτόκολλο απεικόνισης για το σύστημα πρώτης γενιάς TD-OCT.

### a) με εγγύς απόφραξη με μπαλόνι

Αρχικά τοποθετείται θηκάρι διαδερμικής εισαγωγής καθετήρων μεγέθους τουλάχιστον 6 Fr, κατάλληλο για την εισαγωγή του απεικονιστικού καθετήρα (Image Wire™, St. Jude Medical /LightLab Imaging, Westford, MA) και του συστήματος απόφραξης με μπαλόνι (Helios™, St. Jude Medical /LightLab Imaging, Westford,MA). Με την καθοδήγηση ενός σύρματος αγγειοπλαστικής 0,014”, το μπαλόνι απόφραξης προωθείται λίγα χιλιοστά μετά την υπό μελέτη περιοχή. Το σύρμα αφαιρείται και ο απεικονιστικός καθετήρας προωθείται μέσα από τον κεντρικό αυλό του καθετήρα του μπαλονιού (over-the-wire technique). Όταν ο απεικονιστικός καθετήρας βρίσκεται στην επιθυμητή θέση, το μπαλόνι αποσύρεται εγγύς της περιοχής ενδιαφέροντος. Για να απομακρυνθεί το αίμα από την απεικονιζόμενη περιοχή, ακολουθεί αρχικά έγχυση γαλακτικού διαλύματος Ringer από το άκρο του ασκού

απόφραξης με ροή 0,5-1,0 ml/s και δευτερόλεπτα μετά έκπτυξη του μπαλονιού σε πολύ χαμηλές πιέσεις, της τάξης των 0,3 με 0,6 atm. Το προθερμασμένο στους 37 °C διάλυμα Ringer αποτελεί το προτεινόμενο μέσο έγχυσης, διότι φαίνεται ότι συγκρινόμενο με το φυσιολογικό ορό, προκαλεί λιγότερες αρρυθμίες και λιγότερη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η υπό μελέτη περιοχή του αγγείου απεικονίζεται με ταχύτητα απόσυρσης της τάξης των 0,5-2,0 mm/sec και οι εικόνες λαμβάνονται τυπικά με ταχύτητα 15,4 frames/sec. Σε περίπτωση αιμοδυναμικά σημαντικών αρρυθμιών ή σοβαρών στηθαγχικών ενοχλημάτων η εξέταση διακόπτεται.

**b) μη αποφρακτικής τεχνικής με έγχυση διαλύματος.**

Τοποθετείται αρχικά θηκάρι διαδερμικής εισαγωγής καθετήρων μεγέθους τουλάχιστον 6 Fr. Ως μέσα έγχυσης χρησιμοποιούνται είτε ισοωσμωτικό κολλώδες σκιαγραφικό(285), είτε μείγμα χαμηλού μοριακού βάρους δεξτρόζης και γαλακτικού διαλύματος Ringer(291). Ο απεικονιστικός καθετήρας (Image Wire TM, St. Jude Medical LightLab Imaging, Westford, MA) προωθείται είτε απευθείας μέσω του οδηγού καθετήρα, είτε με τη βοήθεια μικροκαθετήρα μονήρους αυλού, άπω ως προς την περιοχή ενδιαφέροντος. Αφού ελεγχθεί η θέση του οδηγού καθετήρα, γίνεται έγχυση του μέσου επιλογής με ροή της τάξης των 3,0 ml/sec και ταυτόχρονη απόσυρση του απεικονιστικού καθετήρα με ταχύτητα 2 με 4 mm/sec. Μετά το τέλος της απόσυρσης η έγχυση πρέπει να διακόπτεται άμεσα, έτσι ώστε να περιορίζεται ο συνολικός όγκος του εγχυόμενου μέσου. Σε περίπτωση αιμοδυναμικά σημαντικών αρρυθμιών ή σοβαρών στηθαγχικών ενοχλημάτων η εξέταση διακόπτεται.

**ii) Πρωτόκολλο απεικόνισης για το σύστημα δεύτερης γενιάς FD-OCT.**

Τοποθετείται αρχικά θηκάρι διαδερμικής εισαγωγής καθετήρων μεγέθους τουλάχιστον 6 Fr. Ως μέσα έγχυσης έχουν χρησιμοποιηθεί είτε γαλακτικό διάλυμα Ringer(278), είτε ισοωσμωτικό κολλώδες σκιαγραφικό(292), είτε μείγματα γαλακτικού διαλύματος Ringer με δεξτρόζη χαμηλού μοριακού βάρους ή με σκιαγραφικό, αν και φαίνεται ότι διαλύματα υψηλότερου ιζώδους παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα. Με την καθοδήγηση ενός σύρματος αγγειοπλαστικής 0,014", ο απεικονιστικός καθετήρας προωθείται πέρα από την υπό μελέτη περιοχή. Αφού ελεγχθεί η θέση του οδηγού καθετήρα γίνεται έγχυση του μέσου επιλογής με ροή της τάξης των 3,0 ml/sec και ταυτόχρονη απόσυρση του απεικονιστικού καθετήρα με ταχύτητα 10 έως 40 mm/sec. Η έγχυση διακόπτεται όταν η υπό μελέτη περιοχή έχει απεικονιστεί, το αίμα επανέρχεται στην εικόνα ή όταν ο καθετήρας απεικόνισης εισέρχεται στον οδηγό καθετήρα.

## 6) Ασφάλεια της εξέτασης με την οπτική συνεκτική τομογραφία

Η εφαρμοζόμενη στην ενδαγγειακή OCT ενέργεια είναι σχετικά χαμηλή (συνολική ενέργεια της τάξης των 5,0-8,0 mW) και δε θεωρείται ικανή να προκαλέσει λειτουργική ή δομική βλάβη στον υπό μελέτη ιστό. Επομένως, ταόποια θέματα ασφάλειας προκύπτουν, σχετίζονται με τα μηχανικά χαρακτηριστικά του καθετήρα απεικόνισης και την έκταση της ισχαιμίας που μπορεί να προκληθεί από την εκτόπιση αίματος(285). Ως γνωστόν, επειδή το αίμα αποδυναμώνει το σήμα της φωτεινής ακτινοβολίας προκαλώντας οπτικήσκέδαση, είναι αναγκαίο να απομακρύνεται πριν την απεικόνιση. Αυτό γίνεται, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο σύστημα και όπως έχει ήδη περιγραφεί, είτε με εγγύς απόφραξη του αγγείου με μπαλόνι, είτε με έγχυση φυσιολογικού ορού ή σκιαγραφικού διαλύματος με στόχο την ελάττωση του αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της απεικόνισης. Σχετικά με το σύστημα πρώτης γενιάς, πολυκεντρική μελέτη καταγραφής που συμπεριέλαβε 468 ασθενείς, αγγεία των οποίων απεικονίστηκαν με ή χωρίς απόφραξη, ανέδειξε ως συχνότερες επιπλοκές παροδικά στηθαγγικά ενοχλήματα σε ποσοστό 47,6% και παροδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (διεύρυνση του διαστήματος QRS, ανασπάσεις ή κατασπάσεις του διαστήματος ST) στο 45,5% των συμμετεχόντων. Μείζονες αναφερόμενες επιπλοκές ήταν η κοιλιακή μαρμαρυγή, λόγω απόφραξης με μπαλόνι ή λόγω εισόδου βαθιά μέσα στο στόμιο των στεφανιαίων αρτηριών του άκρου του οδηγού καθετήρα, σε ποσοστό 1,1%, εμβολισμός με αέρα στο 0,6% και διαχωρισμός αγγείου στο 0,2%. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών ή άλλες μείζονες καρδιακές επιπλοκές (ΟΣΣ, SCD)(293). Αντίστοιχα, σε άλλη δημοσίευση που αφορούσε επίσης συσκευή πρώτης γενιάς χωρίς απόφραξη του αγγείου(294), δενκαταγράφηκε καμία μείζονα επιπλοκή (θάνατος, AMI, μείζονες αρρυθμίες), ενώ μόνο το 11,7% των ασθενών εμφάνισαν στηθαγγικά ενοχλήματα. Παροδικέςηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσειςπαρατηρήθηκαν στο 35% των ασθενών. Όσον αφοράστην επόμενη γενιά συστημάτων OCT, μελέτη των Imola και συν(295) έδειξε ότι προσφέρουν ένα ασφαλές και εφικτό εργαλείο για την καθοδήγηση διαδερμικών στεφανιαίων παρεμβάσεων σε ομάδα πληθυσμού με σύμπλοκες στεφανιαίες βλάβες. Συγκεκριμένα, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε μείζονες επιπλοκές (θάνατο, AMI, ανάγκη επείγουσας επαναγγείωσης, εμβολικό φαινόμενο, κακοήθεις αρρυθμίες, διαχωρισμό των στεφανιαίων αρτηριών, παρατεταμένο και σοβαρό σπασμό ή από το σκιαγραφικό προκαλούμενη νεφροπάθεια), ενώ η συχνότερη επιπλοκή συνίστατο σε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, όπως η παροδική αναστροφή των κυμάτων T ή η κατάσπαση του διαστήματος ST, που καταγράφηκαν στο 10% των περιπτώσεων. Σε άλλη δημοσίευση βασισμένη σε μελέτη των Takarada και συν.

σχετικά με τα πλεονεκτήματα των συσκευών δεύτερης γενιάς, δε διαπιστώθηκαν σοβαρές επιπλοκές ή σημαντικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις(292).

## **VI. Εκτίμηση ποιοτικών χαρακτηριστικών με τη μέθοδο της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας**

### **1) Αίμα**

Επειδή το αίμα εξασθενεί το φως και μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του της εικόνα της OCT, θα πρέπει να αναγνωρίζεται στις εικόνες. Το αίμα έχει υψηλή επιφανειακή οπισθοσκέδαση και έχει υψηλή εξασθένηση του σήματος κάτω από την επιφάνεια. Όταν αναμειγνύεται με οπτικά διαφανή μέσα έκπλυσης, μπορεί να σχηματίσει πολλά διαφορετικά μοτίβα εντός του αυλού της αρτηρίας. Το αίμα μπορεί να συγχέεται με τον ερυθρό θρόμβο.

### **2) Μορφολογία Πλάκας**

Όπως και οι εικόνες IVUS, οι εικόνες OCT είναι θεμελιωδώς διαφορετικές από την ιστολογία. Ωστόσο, λόγω της υψηλότερης, 10-μm αξονικής διακριτικής ικανότητας της OCT, εικόνες που ελήφθησαν με τη χρήση της OCT εμφανίζουν κάποιες ομοιότητες με ιστολογικές εικόνες. Η ικανότητα της OCT για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό συγκεκριμένων στοιχείων που είναι ανάλογα με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά μπορεί συνεπώς να είναι δυνατή σε ορισμένες περιπτώσεις. Όλα τα χαρακτηριστικά που μπορούν να αναγνωριστούν από την ιστολογία δεν έχουν επαληθευτεί και για την OCT, επομένως πρέπει να είμαστε προσεκτικοί όταν εφαρμόζουμε ιστολογικούς περιγραφικούς δείκτες σε εικόνες OCT.

### **3) Φυσιολογικό Αγγειακό Τοίχωμα**

Το φυσιολογικό τοίχωμα του αγγείου χαρακτηρίζεται από μια πολυεπίπεδη αρχιτεκτονική, που αποτελείται από τρεις χιτώνες, έσω, μέσο και έξω, ο έσω χιτώνας έχει πάχος μικρότερο από 250 μm(290), μπορεί να διακριθεί με σαφήνεια από την OCT(296, 297) (εικόνα 28).Ο έσω χιτώνας χαρακτηρίζεται από την ισχυρή οπισθοσκέδαση που παράγουν οι εν αφθονία υπάρχουσες ίνες κολλαγόνου και απεικονίζεται ως στιβάδα υψηλού σήματος εγγύς του αυλού. Ο έξω χιτώνας επίσης διακρίνεται από την ισχυρή οπισθοσκέδαση των ινών κολλαγόνου και απεικονίζεται ως η εξωτερική στιβάδα υψηλού σήματος του τοιχώματος του αγγείου. Ο μέσος χιτώνας απεικονίζεται ως η μεταξύ των δύο προηγούμενων μέση στιβάδα χαμηλού, ομοιογενούς σήματος, λόγω της μικρότερης

συγκέντρωσης ινών κολλαγόνου και της αφθονίας λείων μυϊκών κυττάρων. Η έσω ελαστική μεμβράνη (internal elastic membrane , IEM) ορίζεται ως το όριο μεταξύ του έσω και του μέσω χιτώνα. Η έξω ελαστική μεμβράνη (external elastic membrane, EEM) ορίζεται ως το όριο μεταξύ του μέσου και του έξω χιτώνα. Περιστασιακά οι μεμβράνες αυτές μπορεί να απεικονιστούν ως λεπτές δομές υψηλού σήματος στα όρια των αντίστοιχων χιτώνων.

#### **4) Αθηροσκληρωτική πλάκα ή αθήρωμα**

Ως αθηροσκληρωτική πλάκα ορίζεται ως μάζα βλάβης (εστιακή πάχυνση) ή απώλεια της πολυεπίπεδης δομής του τοιχώματος του αγγείου. Σε μερικές πλάκες, η EEM, και / ή IEM μπορεί να αναγνωριστούν(Εικόνα 29Α), ενώ σε άλλες πλάκες, αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να μην φαίνονται λόγω της εξασθένησης του σήματος καθώς μεταδίδεται μέσω δομών πλάκας (Εικόνα 29Β).

#### **5) Ινώδης πλάκα**

Πρόκειται για πλάκα πλούσια σε ινώδη ιστό, που απεικονίζεται ως σχετικάομοιογενής περιοχή μεγάλης οπισθοσκέδασης με χαμηλή εξασθένηση σήματος(290) (Εικόνα 29Α και 29Β). Μερικές φορές η IEM ή η EEM μπορούν να αναγνωριστούν σε ινώδεις πλάκες (Εικόνα 29Α). Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χαρακτηρίζεται μια βλάβη ως ινώδης πλάκα εάν δεν είναι δυνατή η αναγνώριση του IEM ή του EEM. Μερικές φορές, το περιορισμένο βάθος διείσδυσης της OCT δεν επιτρέπει την ακριβή ανίχνευση των περιοχών με χαμηλή ένταση σήματος ενδεχομένως αντιπροσωπεύουν νεκρωτικό πυρήνα ή ασβέστιο πίσω από τον ινώδη ιστό. Οι ινώδεις πλάκες αποτελούνται από κύτταρα κολλαγόνου ή λείων μυών.

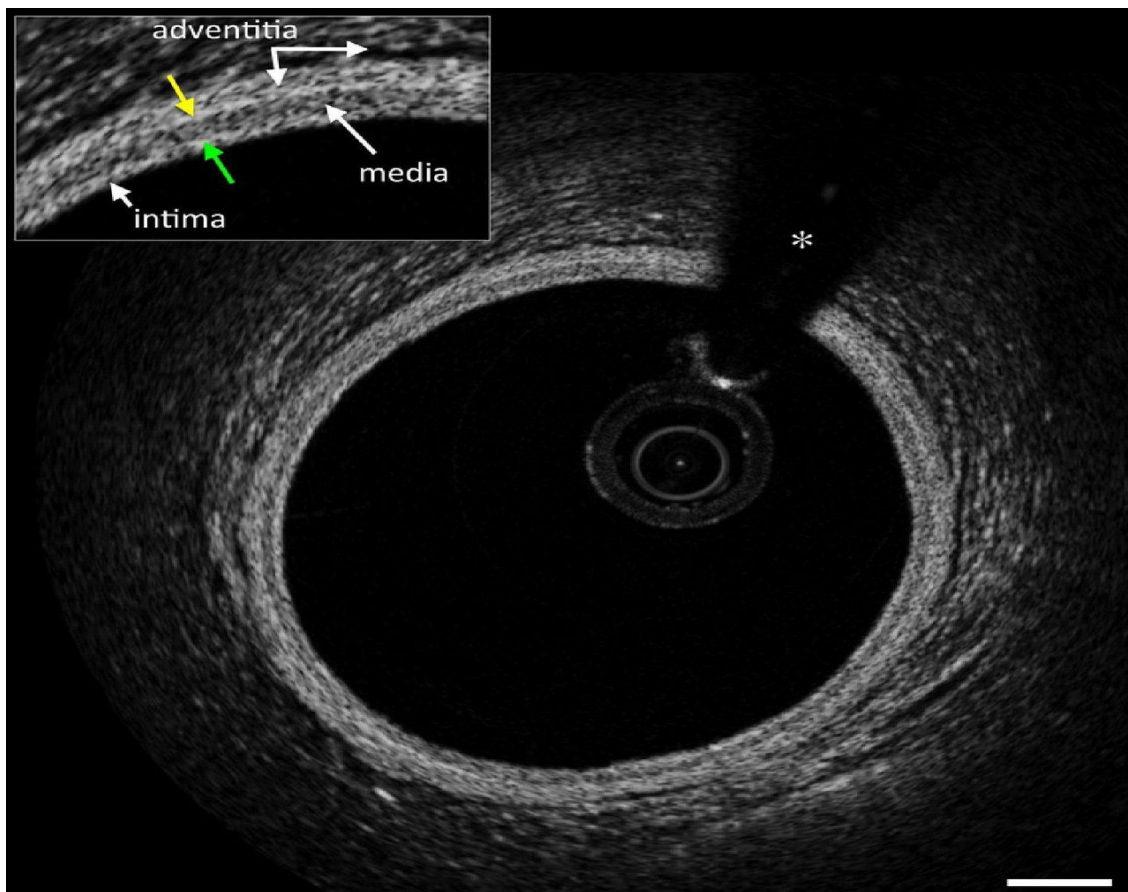
#### **6) Ινοασβεστώδης πλάκα**

Μια τέτοια πλάκα περιέχει ινώδη ιστό, μαζί με ασβέστιο και εμφανίζεται ως φτωχή σε σήμα, ετερογενής περιοχή με σαφώςκαθορισμέναόρια (275) (Εικόνα 29C και 29D).

#### **7) Νεκρωτικός πυρήνας**

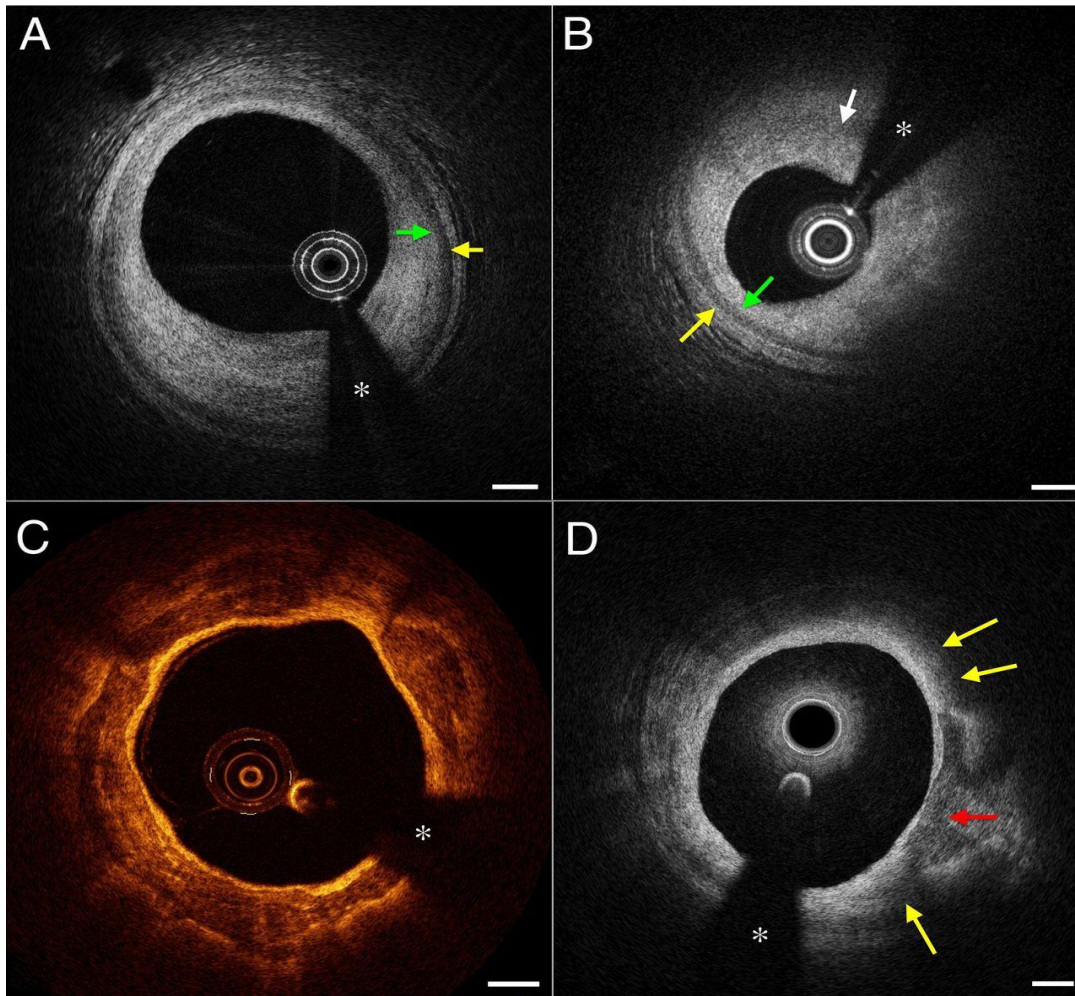
Ένας νεκρωτικός πυρήνας είναι φτωχή σε σήμα περιοχή εντός μιας αρτηριοσκληρωτικής πλάκας, με ασαφώς περιγεγραμμένα όρια, που καλύπτεται από μια ινώδης κάψα (Εικόνα 29). Ο νεκρωτικός πυρήνας μπορεί επίσης να περιέχει κρυστάλλους χοληστερόλης. Είναι σημαντική η διάκριση μεταξύ περιοχών ασβεστίου με χαμηλά επίπεδα σήματος, οι οποίες έχουν σαφώς περιγεγραμμένα όρια, και των περιοχών νεκρωτικού φτωχού σε σήματα πυρήνα, που έχουν ασαφώς καθορισμένα ή διάχυτα όρια. Η OCT είναι περισσότερο

ακριβής στον εντοπισμό νεκρωτικών πυρήνων που βρίσκονται κοντά επιφάνεια. Ορισμένα στοιχεία της πλάκας όπως τα μακροφάγα, προκαλούν έντονη εξασθένηση της ακτινοβολίας, με αποτέλεσμα να δημιουργούν την εντύπωση χαμηλού σήματος στην υποκείμενη περιοχή. Αλλά στοιχεία, όπως η απόκλιση του εφαπτόμενου σήματος, το αίμα ή ο Ερυθρός θρόμβος, μπορεί επίσης να δημιουργήσουν την εμφάνιση ενός νεκρωτικού πυρήνα. Επειδή το φως δεν διεισδύει καλά στον νεκρωτικό πυρήνα, συμφωνήθηκε γενικά ότι η OCT δεν είναι σε θέση να μετρήσει το πάχος, την περιοχή ή τον όγκο των νεκρωτικών πυρήνων όταν το EEM δεν μπορεί να αναγνωριστεί(290). Το μέγεθός του μπορεί μόνο να υπολογιστεί ημιποσοτικά, μέσω μέτρησης του λιπώδους τόξου στις εγκάρσιες εικόνες.



**Εικόνα 28.** Τοίχωμα φυσιολογικής αρτηρίας με κατανομή στιβάδων. Διακρίνονται ο έσω χιτώνας, που χαρακτηρίζεται από υψηλή οπισθοσκέδαση, ο έξω χιτώνας, που χαρακτηρίζεται από ετερογένεια και / ή υψηλή οπισθοσκέδαση και ο χαμηλού σήματος μέσος χιτώνας μεταξύ τους. Η έσω (πράσινο βέλος) και η έξω ελαστική μεμβράνη (κίτρινο βέλος) απεικονίζονται επίσης. Το μέτρο κλίμακας μεγέθους, κάτω δεξιά στην εικόνα, έχει μήκος 500  $\mu\text{m}$  (Tearney et al. JACC 2012;59:1058–72)





**ΕΙΚΟΝΑ 29.** (Α) Ινώδης πλάκα με IEM (πράσινο βέλος) και EEM (κίτρινο βέλος). (Β) Πλάκα χωρίς IEM ή EEM (λευκό βέλος). Η EEM (κίτρινο βέλος) και η IEM (πράσινο βέλος) μπορούν να εμφανιστούν απέναντι από την κύρια αλλοίωση. (C) Ινώδης πλάκα με ασβέστιο που δείχνει περιφερειακά φτωχή σήματος ετερογενή περιοχή με καλά οριοθετημένα όρια. (D) Μικτή πλάκα με εστιακή περιοχή που περιλαμβάνει περιοχές με έντονα οριοθετημένα σύνορα, σύμφωνες με το ασβέστιο (ερυθρό βέλος), και γειτονικές περιοχές με χαμηλή ένταση σήματος με κακά οριοθετημένα όρια, που υποδηλώνουν λίπος (κίτρινα βέλη). Οι ράβδοι κλίμακας αντιπροσωπεύουν 500 μm. [Tearney GJ et al, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072]

### 8) Ινώδης κάψα

Η ινώδης κάψα είναι ένα στρώμα ιστού, το οποίο συχνά απεικονίζεται ως μια στιβάδα υψηλού σήματος, που επικαλύπτει μια περιοχή φτωχή σε σήματα (Εικόνα 30). Το πάχος της ινώδους κάψας μπορεί να μετρηθεί με την OCT με αξιοσημείωτη ακρίβεια και παρουσιάζοντας έξοχη συσχέτιση με ευρήματα ιστολογικών εξετάσεων (277)

### 9) Ινοαθήρωμα

Το ινοαθήρωμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία πλούσιου σε λιπώδη ιστό νεκρωτικού πυρήνα με υπερκείμενη ινώδη κάψα (Εικόνα 30).

### **10) Ινοαθήρωμα με λεπτή ινώδη κάψα**

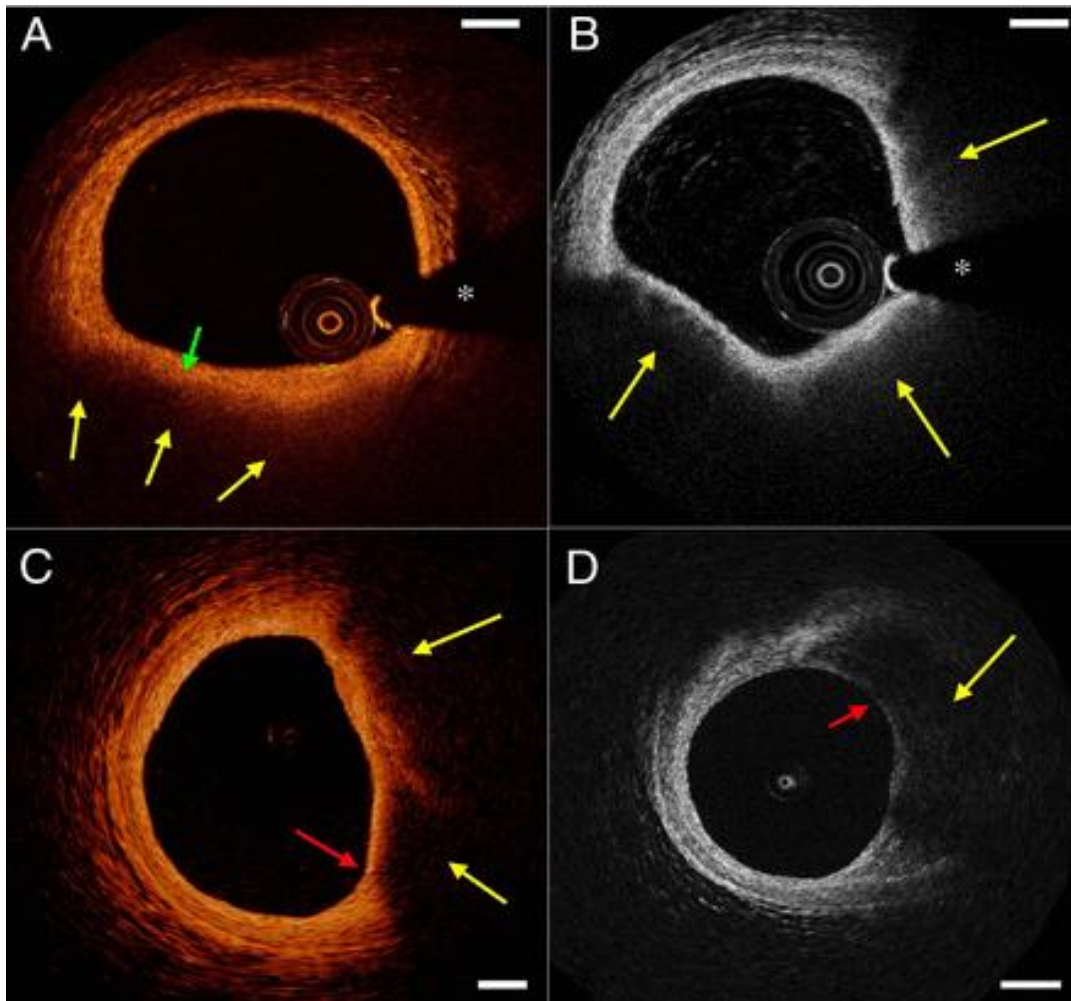
Ινοαθήρωμα με λεπτή ινώδη κάψα (thin-capped fibroatheroma-TCFA) ορίζεται ως ένας πλούσιος σε λιπώδη ιστό νεκρωτικός πυρήνας με υπερκείμενη ινώδη κάψα όπου το ελάχιστο πάχος της ινώδους κάψας είναι μικρότερο από το προκαθορισμένο(255) (Εικόνα 30C και 30D, Εικόνα 31). Το ελάχιστο πάχος της ινώδους κάψας για το TCFA περιλαμβάνει 65  $\mu\text{m}$  (255). Το πάχος των 65  $\mu\text{m}$  είναι κατά μια έννοια αυθαίρετο και προκύπτει από ιστοπαθολογικές μελέτες(298, 299), που ίσως να μη βρίσκουν απόλυτη εφαρμογή στην OCT, όπου σε αντίθεση με τα ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα ο ιστός δεν έχει υποστεί συρρίκνωση στα πλαίσια της επεξεργασίας του. Με βάση την κλινική εμπειρία και τα αποτελέσματα μελετών ορίστηκε ότι το OCT-TCFA σχετίζεται με τον ιστοπαθολογικό ορισμό ενός TCFA. Μερικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μια πρόσθετη παράμετρο ότι ο νεκρωτικός πυρήνας θα πρέπει να κατέχει ένα τόξο που είναι μεγαλύτερο από 90 ° ή να περιλαμβάνει περισσότερο από ένα τεταρτημόριο μιας εικόνας.

### **11) Συσσωρεύσεις μακροφάγων**

Τα μακροφάγα μπορεί να παρατηρηθούν από την OCT ως πλούσιες σε σήματα, διακριτές ή συρρέουσες περιοχές που υπερβαίνουν την ένταση του θορύβου του φόντου(300) (Εικόνα 32). Τα μακροφάγα πρέπει να αξιολογούνται μόνο στο πλαίσιο ενός ινωαθηρώματος, καθώς σε καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί η ύπαρξη τους σε φυσιολογικό αγγειακό τοίχωμα ή υπερπλασία του έσω χιτώνα(300). Μακροφάγα συχνά βλέπουμε στο όριο μεταξύ της κάψας και της έναρξης του υποκείμενου νεκρωτικού πυρήνα. Μπορεί να διαγνωστούν λανθασμένα ως μικροασβεστοποιήσεις, κρύσταλλοι χοληστερόλης, έσω ή έξω ελαστική μεμβράνη.

### **12) Αγγεία του έσω χιτώνα**

Τα αγγεία του έσω χιτώνα απεικονίζονται ως κενά φτωχά σήματος με σαφώς καθορισμένα όρια και μπορούν συνήθως να απεικονιστούν σε πολλαπλά συνεχή καρέ (Εικόνα 33A). Δεν είναι γνωστό αν τα αγγεία αυτά επικοινωνούν με την επιφάνεια του αυλού ή προέρχονται από το vasa vasorum και εάν υπάρχει ένα όριο για το μέγεθος αυτών των αγγείων μέσα στον έσω χιτώνα.



**Εικόνα30.**Ινωαθήρωμα (A) Χαμηλό σήμα OCT (κίτρινα βέλη) με κακώς οριοθετημένα σύνορα και κάψα (πράσινο βέλος) χαρακτηρίζουν αυτό το ινωαθήρωμα. (B) Περιοχές φτωχές σε σήμα και κακώς οριοθετημένες περιοχές μπορούν να παρατηρηθούν σε περισσότερα από 3 τεταρτημόρια περιφερειακά (κίτρινα βέλη). (C). OCT ινωαθήρωμα με λεπτήινώδηκάψα (TCFA) που παρουσιάζει περιοχές με χαμηλή οπισθοσκέδαση (κίτρινα βέλη) και λεπτή ινώδηκάψα (ερυθρό βέλος). (D) OCT-TCFA που παρουσιάζει χαμηλή οπισθοσκέδαση (κίτρινο βέλος) που καλύπτεται από λεπτή ινώδηκάψα (ερυθρό βέλος). Οι ράβδοι κλίμακας αντιπροσωπεύουν 500  $\mu\text{m}$ . [Tearney GJ et al, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072]

### 13) Κρύσταλλοι χοληστερόλης

Κρύσταλλοι χοληστερόλης εμφανίζονται ως λεπτές, γραμμικές περιοχές υψηλής έντασης, που συνήθως συνδέονται με την ινώδη κάψα ή το νεκρωτικό πυρήνα (Εικόνα 33B).

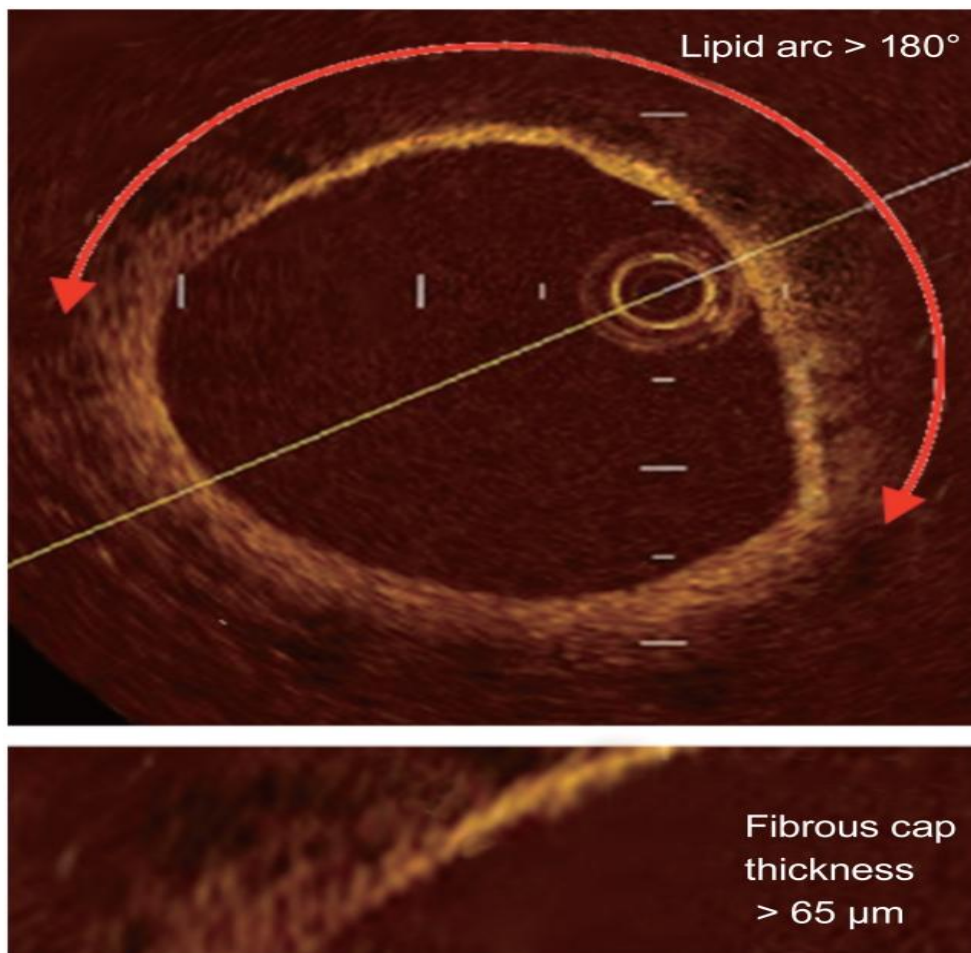
### 14) Θρόμβος

Ο θρόμβος απεικονίζεται ως μάζα προσαρτημένη στην επιφάνεια του αυλού ή να επιπλέει μέσα στον αυλό. Κατά την απεικόνιση χωρίς απόσυρση του σύρματος, ορισμένοι θρόμβοι μπορεί να φαίνεται ότι κινούνται σε πραγματικό χρόνο. Η OCT είναι ικανή να διακρίνει 2 τύπους θρόμβων: τον ερυθρό (πλούσιο σε ερυθροκύτταρα) θρόμβο (Εικόνα 34A), ο οποίος έχει υψηλή οπισθοσκέδαση (μοιάζει αίμα) και τον λευκό (πλούσιο σε αιμοπετάλια)

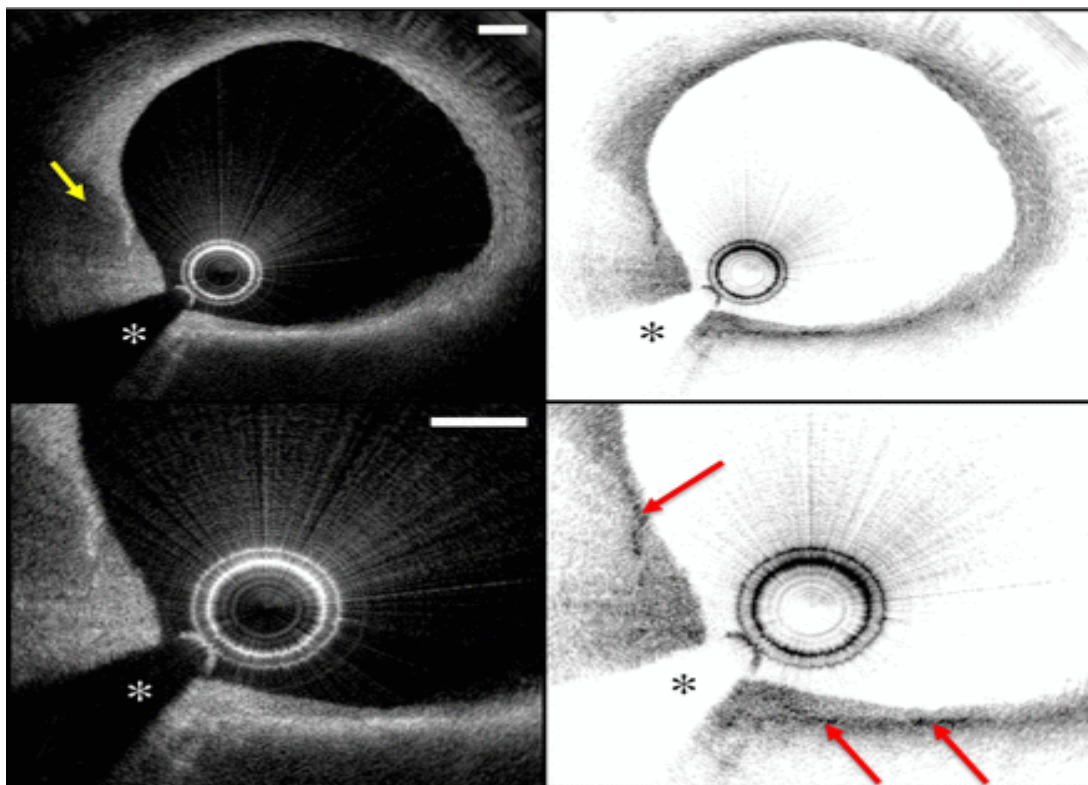
θρόμβο (Εικόνα34B), ο οποίος έχει μικρότερη οπτική πυκνότητα και είναι ομοιογενής. Ένας μικρός θρόμβος μπορεί να συγχέεται με ένα μικρό διαχωρισμό ή μια διαταραχή του έσω χιτώνα. Ο θρόμβος μπορεί να επισκιάσει υποκείμενες δομές. Οι ερυθροί θρόμβοι μπορεί να παρερμηνευθούν ως νεκρωτικός πυρήνας ινωαθηρώματος.

### 15) Μικτές βλάβες

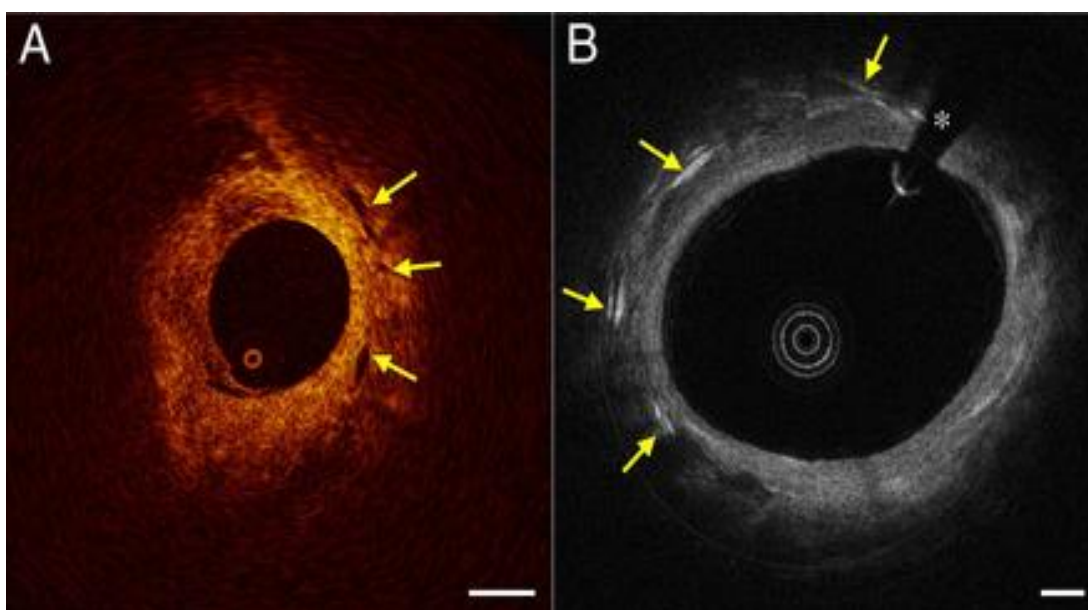
Μια εικόνα OCT σε εγκάρσια διατομή ή η εικόνα τύπου L μπορεί να περιέχει περιοχές που είναι χαρακτηριστικές για πολλαπλούς τύπους πλάκας (Εικόνα 29D). Αυτές οι πλάκες μερικές φορές καλούνται επίσης ετερογενείς πλάκες ή μικτές αλλοιώσεις.



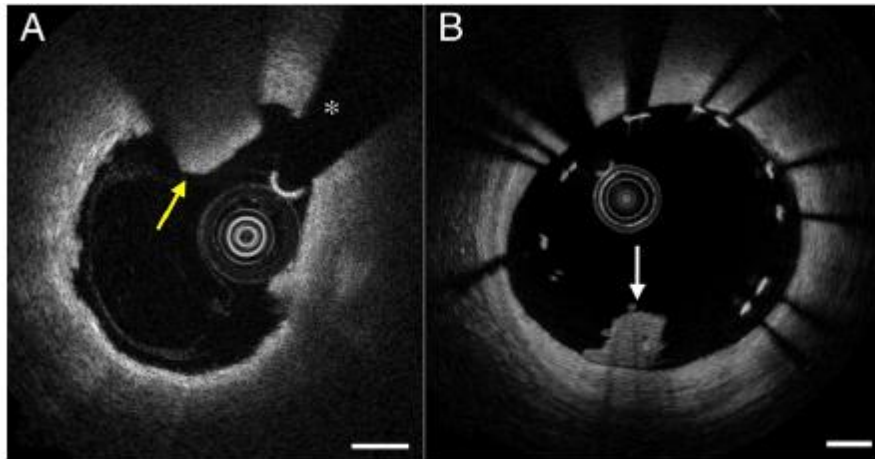
**Εικόνα31.** Ινωδοαθήρωμα με λεπτή ινώδη κάψα ορίζεται ως πλούσια σε λιπίδια πλάκα (τόξο λιπιδίων εντός πλάκας σε  $\geq 2$  τεταρτημόρια) με λεπτή ινώδη κάψα (πάχος στο λεπτότερο τμήμα  $< 65 \mu\text{m}$ ). [Mitsuyasu Terashima, Hideaki Kaneda, Takahiko Suzuki *Korean J Intern Med.* 2012;27(1):1-12.]



**Εικόνα 32. Συσσωρεύσεις μακροφάγων.** Οι συσσωρεύσεις μακροφάγων εμφανίζονται ως συρρέουσες ή διακεκομμένες εστιασμένες περιοχές υψηλής οπισθοσκέδασης(κόκκινα βέλη), που μπορούν να εκτιμηθούν ευκολότερα με απεικόνιση των εικόνων χρησιμοποιώντας έναν πίνακα ανάστροφης γκριζας κλίμακας (δεξιά στήλη). Οι συσσωρεύσεις μακροφάγων μπορεί να προκαλέσουν σκίαση της υποκείμενης δομής ιστού (κίτρινο βέλος). Οι πίνακες κατώτερης σειράς είναι εκτυπώσεις μεγέθους  $\times 2$  μεγεθυσμένων πλαισίων της άνω σειράς. Οι ράβδοι κλίμακας αντιπροσωπεύουν 500  $\mu\text{m}$ . [Tearney GJ et al, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072]



**Εικόνα 33. Αγγεία έσωχιτώνα και κρύσταλλοι χοληστερόλης(A)** Τα αγγεία του έσωχιτώνα είναι καλά περιγεγραμμένες περιοχές ή κενά με χαμηλή οπισθοσκέδαση (βέλη). (B) Οι κρύσταλλοι της χοληστερόλης εμφανίζονται ως γραμμικές δομές με υψηλή οπισθοσκέδαση μέσα στην πλάκα (βέλη). Οι ράβδοι κλίμακας αντιπροσωπεύουν 500  $\mu\text{m}$ . [Tearney GJ et al, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072]



**Εικόνα 34.**(Α) Ερυθρός θρόμβος. Το κίτρινο βέλος δείχνει έναν ερυθρό θρόμβο που προεξέχει μέσα στον αυλό με υψηλή οπισθοσκέδαση. (Β) Λευκός θρόμβος. Το λευκό βέλος υποδεικνύει έναν λευκό θρόμβο με ομοιογενή οπισθοσκέδαση και χαμηλή εξασθένηση, προσαρτημένο στην επιφάνεια της στεφανιαίας αρτηρίας. [Tearney GJ et al, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072]

#### 16) Ασταθείς βλάβες και ευάλωτη πλάκα

Νεκροτομικές μελέτες έχουν συσχετίσει το TCFA με ρήξη πλάκας και στεφανιαία θρόμβωση(301). Δεν έχουν υπάρξουν μελέτες που να αποδεικνύουν οριστικά ότι το TCFA σχετίζεται με μελλοντικό κίνδυνο για ένα στεφανιαίο επεισόδιο. Ωστόσο, αυτές οι βλάβες έχουν βρεθεί συχνότερα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σύγκριση με ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Μελέτες έδειξαν επίσης ότι αυτά τα TCFAς μπορούν να ρηχθούν και να θρομβωθούν.

#### 17) Ρήξηπλάκας

Οι ρηχθείσες πλάκες παρουσιάζονται ως σκίσιμο του έσω χιτώνα διάσπαση ή ρήξη της κάψας (Εικόνα 35A, 36)

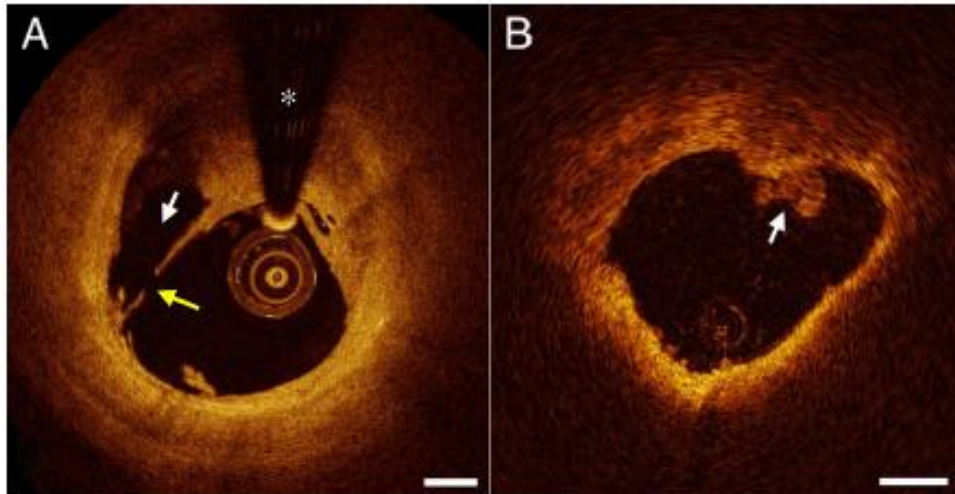
#### 18) Εξέλκωση της πλάκας

Το έλκος της πλάκας ορίζεται όπως και στο IVUS Document Consensus ως "Έσοχή στην πλάκα αρχής γενομένης από το όριο αυλού-έσω χιτώνα"(1).

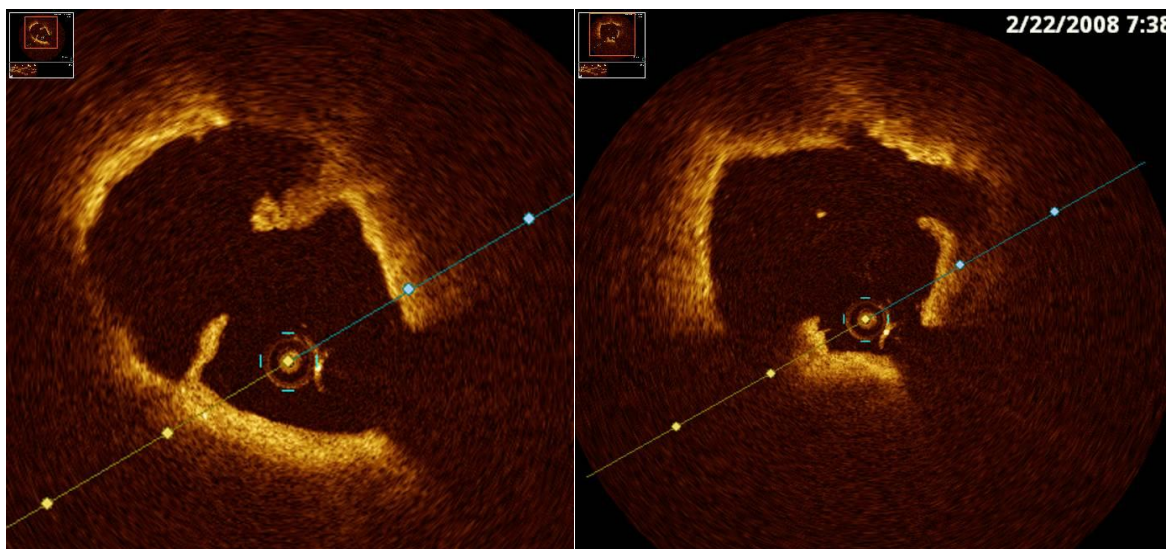
#### 19) Διάβρωση

Η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας, σύμφωνα με την απεικόνισή της με τη μέθοδο της OCT, μπορεί να διακριθεί σε σαφή (definite) και πιθανή (probable)(290). Σαφής διάβρωση πλάκας (Εικόνα 35B) ορίζεται ως η απουσία διάσπασης της ινώδους κάψας με παρουσία θρόμβου. Ως πιθανή διάβρωση πλάκας ορίζεται η παρουσία ανωμαλιών στην επιφάνεια αυλού του αγγείου εν τη απουσία θρόμβου ή εναλλακτικά ως παρουσία θρόμβου σε

συνδυασμό με ασθενές σήμα υποκείμενης πλάκας, χωρίς όμως ενδείξεις επιπολής λίπους ή ασβέστωσης στην περιοχή που βρίσκεται άμεσα εγγύς ή άπω από το σημείο του θρόμβου



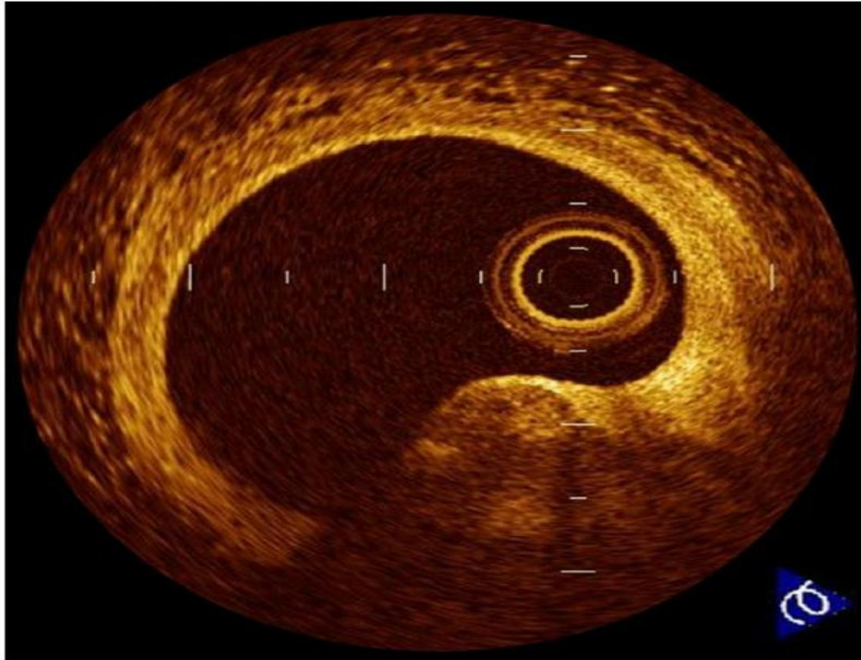
**Εικόνα 35.** Α) ρήξη πλάκας. Το κίτρινο βέλος δείχνει μια ρηχθείσα ινώδη κάψα. Το περιεχόμενα της ρηχθείσας πλάκας απομακρύνεται εν μέρει κατά την έκπλυση, αφήνοντας πίσω μια κοιλότητα (λευκό βέλος). (Β) Διάβρωση πλάκας. Ένας λευκός θρόμβος (λευκό βέλος) υπάρχει σε μια ακανόνιστη επιφάνεια του αυλού. Δεν υπάρχει ένδειξη ρήξης. Οι ράβδοι κλίμακας αντιπροσωπεύουν 500 μm. [Tearney GJ et al, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072]



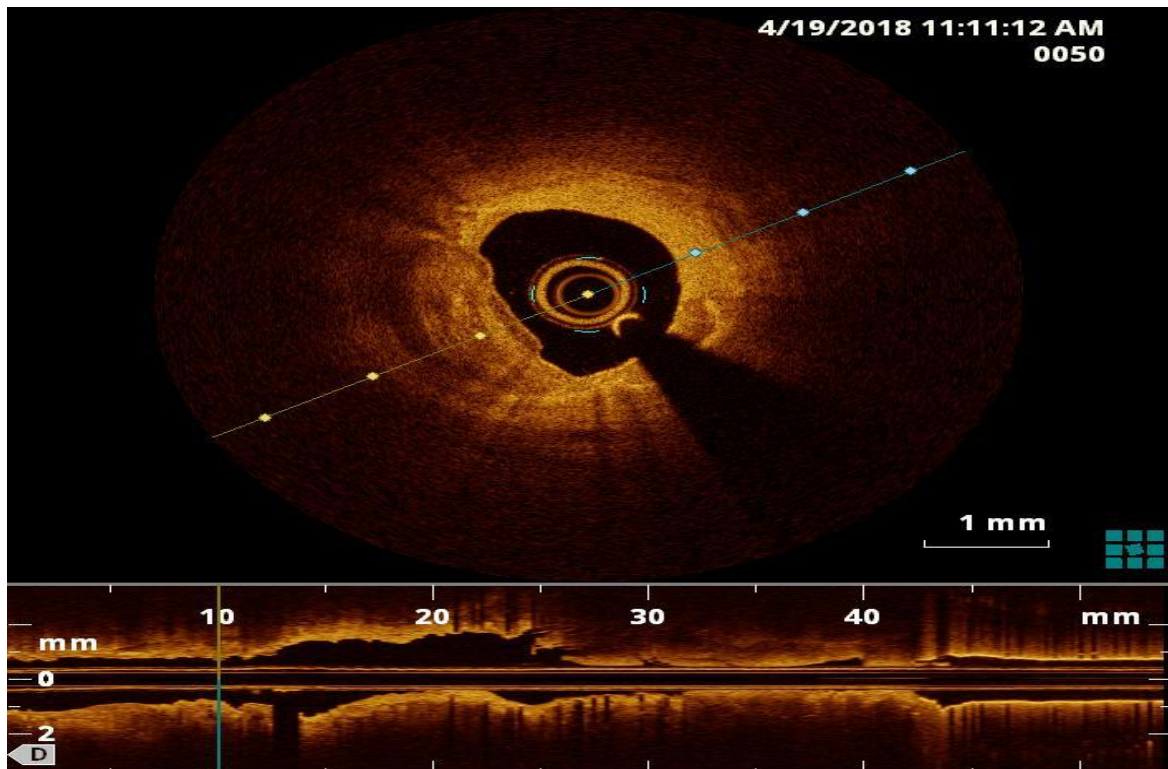
**Εικόνα36.** ρήξη πλάκας με σκίσιμο του έσω χιτώνα, ρήξη της κάψας και παρουσία ελεύθερων κρημνών εντός του αυλού.

## 20) Οξίδιο ασβεστίου

Ένα ασβεστοποιημένο οξίδιο ορίζεται ως μια ή πολλαπλές περιοχές ασβεστίου (όπως ορίστηκαν προηγουμένως) που προεξέχουν στον αυλό, προκαλώντας διακοπή της συνέχειας της ινώδους κάψας σχηματίζοντας συχνά αιχμηρές γωνίες.(Εικόνα 37, 38)



**Εικόνα 37:** Ασβεστοποιημένο οξίδιο. Ασβεστοποιημένο οξίδιο ορίζεται ως προβολή μιας φτωχής σε σήμα ή ετερογενούς περιοχής με αιχμηράρια. Η προέλευση αυτής της βλάβης δεν είναι ακριβώς γνωστή, αλλά φαίνεται ότι σχετίζεται με θεραπευμένες πλάκες.[KuboT, InoY, etal. Optical coherence tomography imaging in acute coronary syndromes.CardiolResPract.2011;312978].



**Εικόνα 38.** Ασβεστοποιημένο οξίδιοπροβάλει στον αυλό του αγγείου.

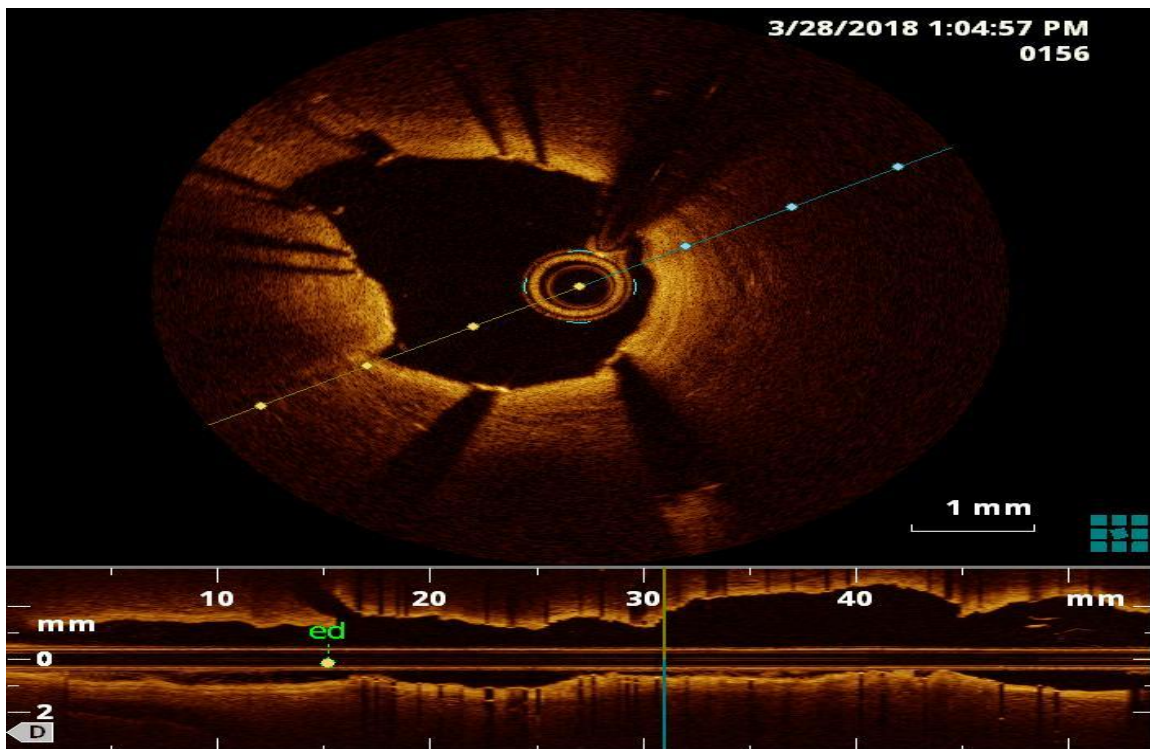


## 21) Εκτίμηση του stent

Επειδή οι δοκίδες (struts) των stents είναι αδιαπέραστες στο φως, μόνο η πρώτη (αυλική) επιφάνεια των δοκίδων είναι ορατή με την OCT. Η αδιαφάνεια των μεταλλικών δοκίδων προκαλεί επίσης σκιά που καλύπτει βαθύτερες δομές εντός του τοιχώματος του αγγείου. Οι παράμετροι ενδιαφέροντος για την αξιολόγηση των stent είναι οι εξής:

### i) Πρόπτωσηση

Η πρόπτωσηση ορίζεται ως η προβολή ιστού στον αυλό μεταξύ των struts του stent μετά την εμφύτευση (Εικόνα 39). Πρόπτωσηση παρατηρείται συχνότερα όταν το stent τοποθετείται πάνω από ένα TCFA ή νεκρωτικό πυρήνα με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 40-95%(302). Είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ πρόπτωσησης και θρόμβου, διαχωρισμού εντός του stent και νεοϊστού.

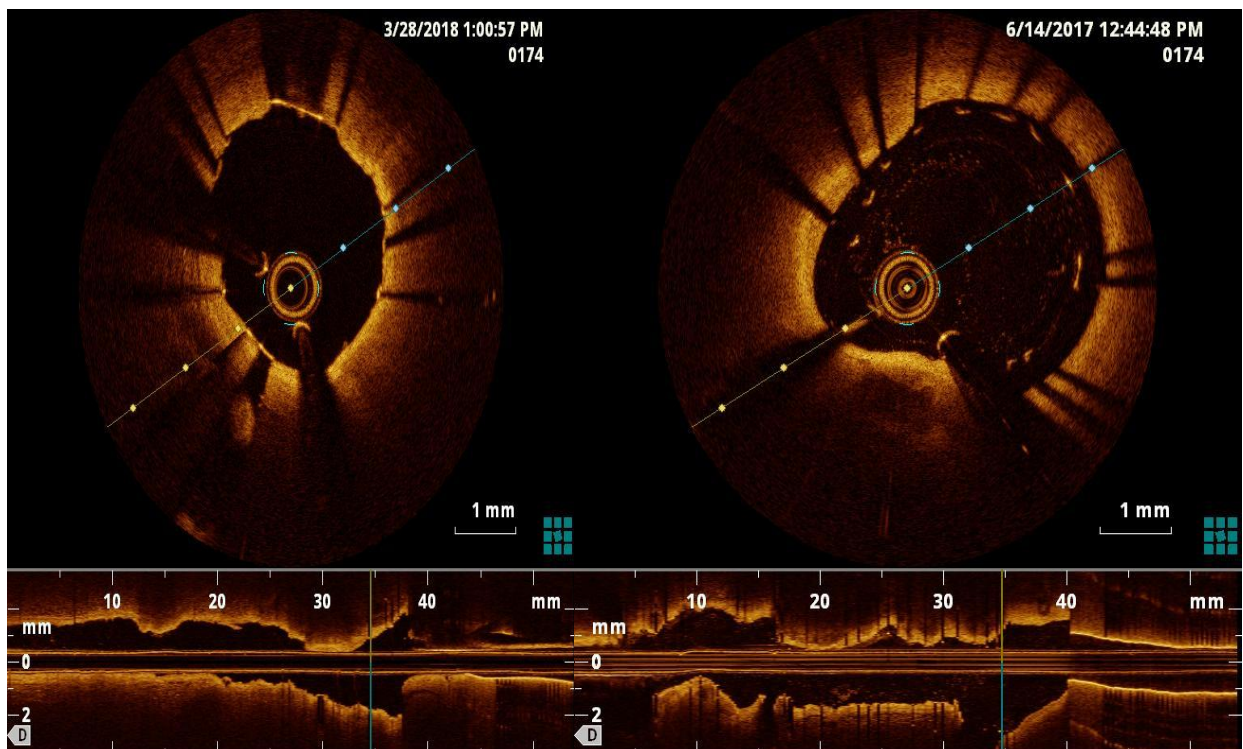


**Εικόνα 39.** Ατελής εναπόθεση και προβολή ιστού στον αυλό μεταξύ των struts του stent μετά την εμφύτευση

### ii) Ατελής εναπόθεση stent

Η εναπόθεση των struts του stent στο αρτηριακό τοίχωμα μπορεί να απεικονιστεί από την OCT λόγω της υψηλής της ανάλυσης. Ατελής εναπόθεση ορίζεται ως ο σαφής διαχωρισμός τουλάχιστον ενός strut του stent από τον έσω χιτώνα του αρτηριακού

τοιχώματος (Εικόνα 40, 41), εν τη απουσία υποκείμενου στομίου πλευρικού κλάδου. Ατελής εναπόθεση υπάρχει όταν η αξονική απόσταση μεταξύ της επιφάνειας του strut και της επιφάνειας του αυλού είναι μεγαλύτερη από το πάχος του strut (συμπεριλαμβανομένου του πολυμερούς, εάν υπάρχει). Εάν η απόσταση αυτή είναι μικρότερη από το πάχος του strut τότε αυτό θεωρείται εναποθετημένο (Εικόνα42B). Υπάρχουν δύο τύποι εναποθετημένων struts: τα προεξέχοντα, όπου η επιφάνεια του strut παραμένει πάνω από το επίπεδο του αυλού, και τα καλώς εναποθετημένα, όπου η επιφάνεια του strut είναι κάτω από ή στο ίδιο ύψος με το επίπεδο του αυλού(303,304).



**Εικόνα 40.** Ατελής εναπόθεση σαφής διαχωρισμός των struts του stent από τον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος

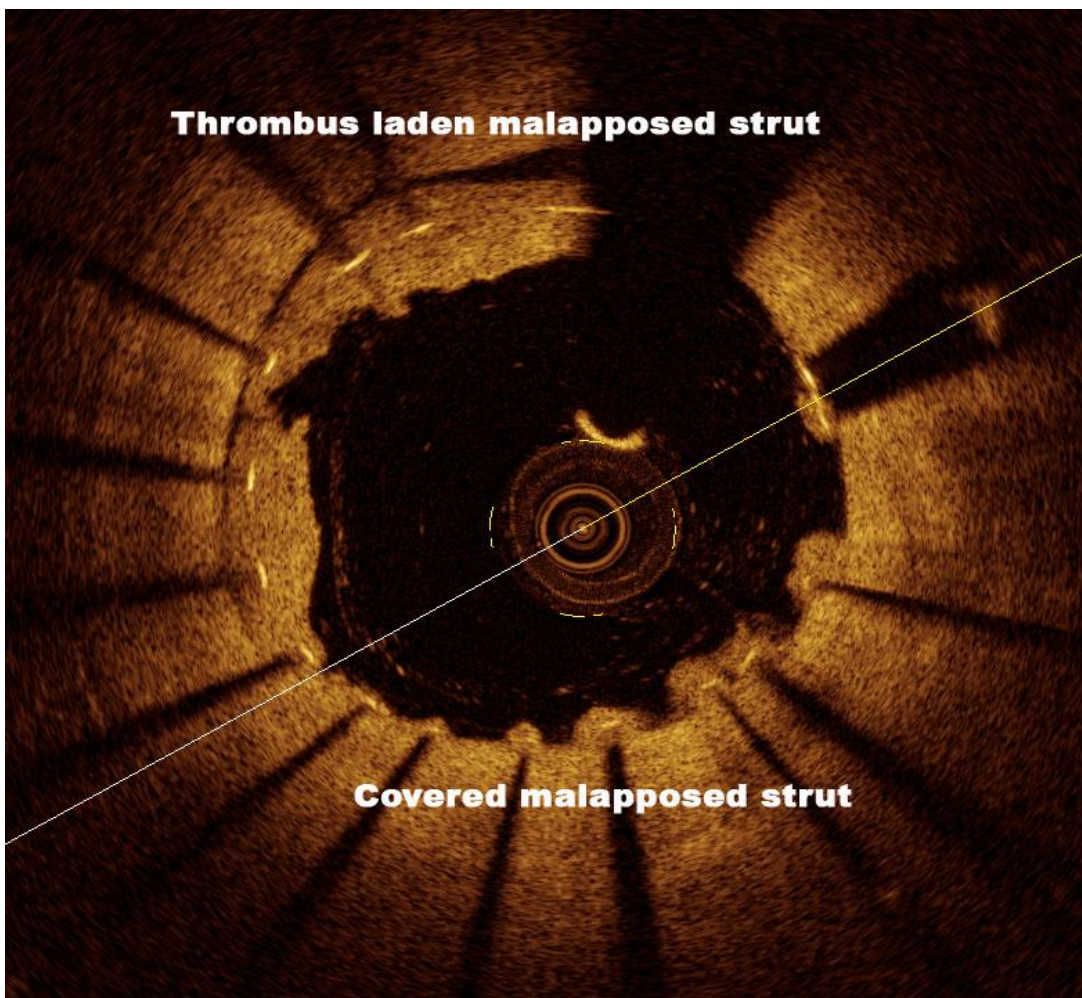
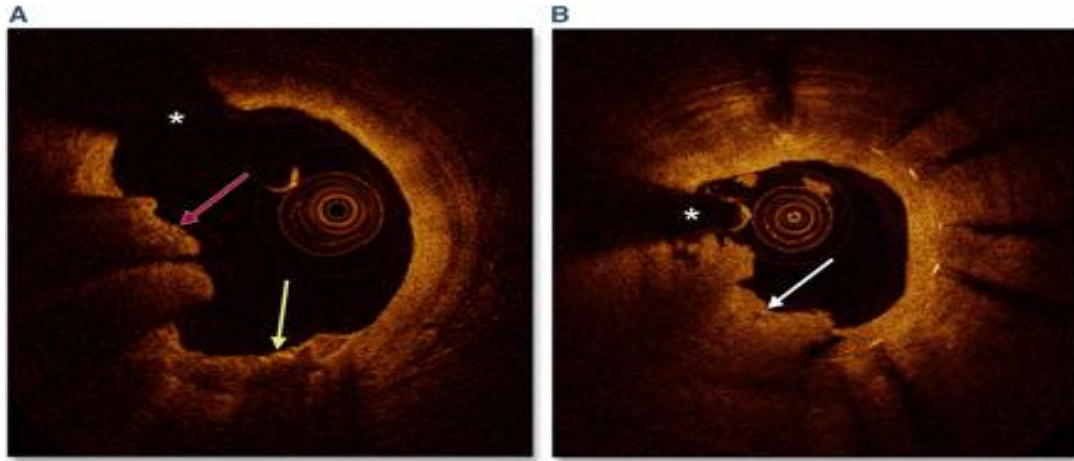
### iii) Θρόμβος

Ο θρόμβος απεικονίζεται συχνά στις ένοχες αλλοιώσεις και μπορεί να προβάλλει μεταξύ των ή πάνω από τις δοκίδες των stent. Ταξινομείται όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως σε ερυθρό και λευκό θρόμβο (Εικόνα34B, 35B, 41).

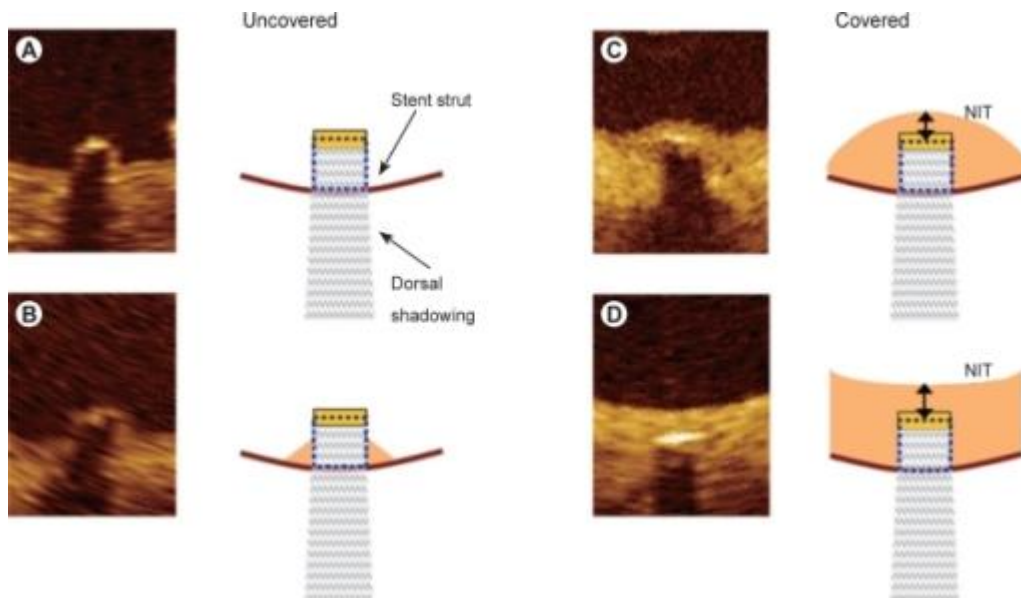
### iv) Κάλυψη των struts

Η υψηλή ανάλυση της OCT και η ικανότητά της να προκαλεί λιγότερα παράσιτα στην επιφάνεια των struts των stents σε σχέση με το IVUS, την καθιστούν κατάλληλη μέθοδο για την απεικόνιση της ιστικής κάλυψης των struts. Η ικανότητά της αυτή χρησιμοποιείται

για να εκτιμηθεί ο βαθμός κάλυψης μετά από εμφύτευση stent. Τα struts χαρακτηρίζονται ως καλυμμένα, όταν η OCT απεικονίζεται ιστός πάνω από την επιφάνειά τους, και ακάλυπτα, όταν δεν απεικονίζεται ιστός (Εικόνα 42). Επί του παρόντος η OCT δεν είναι σε θέση να απεικονίσει ενδοθήλιο, τα πλακώδη κύτταρα του οποίου έχουν πάχος της τάξης των 4 μm. (305).



**Εικόνα41.** Θρόμβος εντός του stent λόγω ατελούς εναπόθεσης των struts [Hannah Sinclair et al. JACC Cardiovascular Imaging Feb 2015, 8 (2) 198-209]

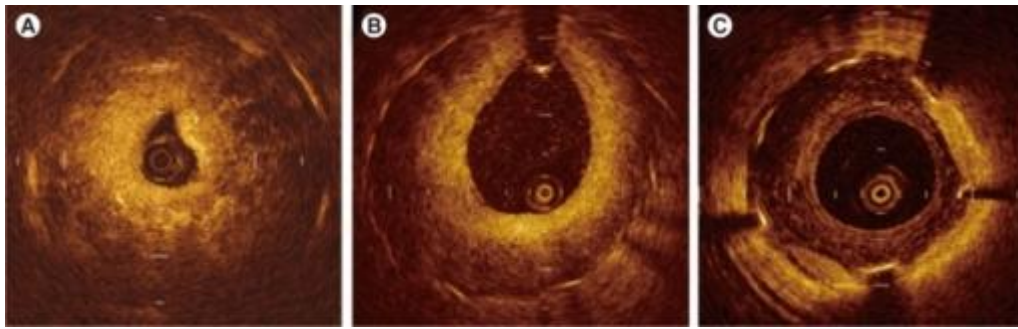


**Εικόνα42:** Ταξινόμηση της κάλυψης των struts. Οι αριστερές εικόνες (A, B) εμφανίζουν ακάλυπτα struts και οι δεξιές εικόνες (C, D) δείχνουν καλυμμένα struts. τύπος A - ατελές εναποθετημένο και μη καλυμμένο strut, τύπος B - προεξέχον μη καλυμμένο strut, και τύποι C/D - καλά εναποθετημένα καλυμμένα struts. [Murase S et al, *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:412–417]

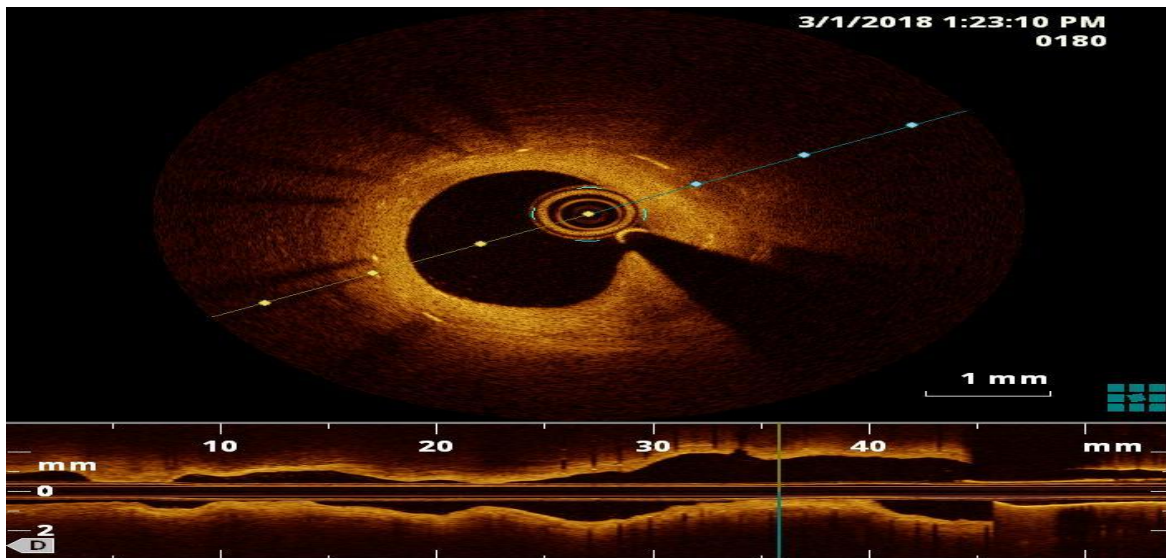
#### ν) Επαναστένωση

Η επαναστένωση με την OCT μπορεί να απεικονιστεί ως φωτωχό σε σήματα (Σχήμα 9C) ή πλούσιο σε σήματα (Σχήμα 9D) ιστό που καλύπτει τις δοκίδες των stents. Οφείλεται στο σχηματισμό νεοενδοθηλίου ή νεοαρτηριοσκλήρυνσης (Εικόνα 43, 44). Ο φυσιολογικός νεοενδοθηλιακός ιστός απεικονίζεται, γενικά, με τη μέθοδο της OCT, ως μια στιβάδα με έντονη, ομοιογενή φωτεινότητα, χωρίς εξασθένιση του σήματος(306), αλλά μπορεί επίσης να εμφανίζεται ως ετερογενής και στρωματοποιημένος(307). Η ομογενής απεικόνιση του νεοενδοθηλίου θεωρείται ότι χαρακτηρίζεται από ιστό πλούσιο σε λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ η ετερογενής ή στρωματοποιημένη υποδεικνύει την παρουσία εξωκυττάριας ουσίας, π.χ. πρωτεογλυκανών, στις περιοχές χαμηλού σήματος(308,309). Ως νεοαρτηριοσκλήρυνση ορίζεται η εξέλιξη προχωρημένης αρτηριοσκλήρυνσης εντός του νεοενδοθηλίου μετά από εμφύτευση stent(310,311). Ο λιποδιηθημένος νεοενδοθηλιακός ιστός ορίζεται ως μια περιοχή με ακαθόριστα όρια που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οπισθοσκέδαση και εξασθένιση σήματος(312). Ο εν λόγω ιστός παρατηρείται πιο συχνά όψιμα (> 5 έτη) μετά την εμφύτευση BMS και αποτέλεσε την πρώτη δημοσιευμένη αναφορά νεοαρτηριοσκλήρυνσης διαπιστούμενης με την OCT(313). Η νεοαγγειοποίηση, δηλαδή η ύπαρξη μικροαγγείων στην νεοενδοθηλιακή στιβάδα, απεικονίζεται ως η παρουσία σωληνωδών ή κυστικών σαφώς περιγεγραμμένων δομών, πολύ χαμηλού σήματος και διαμέτρου μικρότερης από 300 μm, που ανάλογα με τη θέση τους διακρίνονται σε

εμμένοντα (σε επαφή με τα struts των stents ή πλησιέστερα στα struts παρά στον αυλό) ή εντός της έσω στιβάδας ευρισκόμενα (πλησιέστερα στον αυλό παρά στα struts)(313).



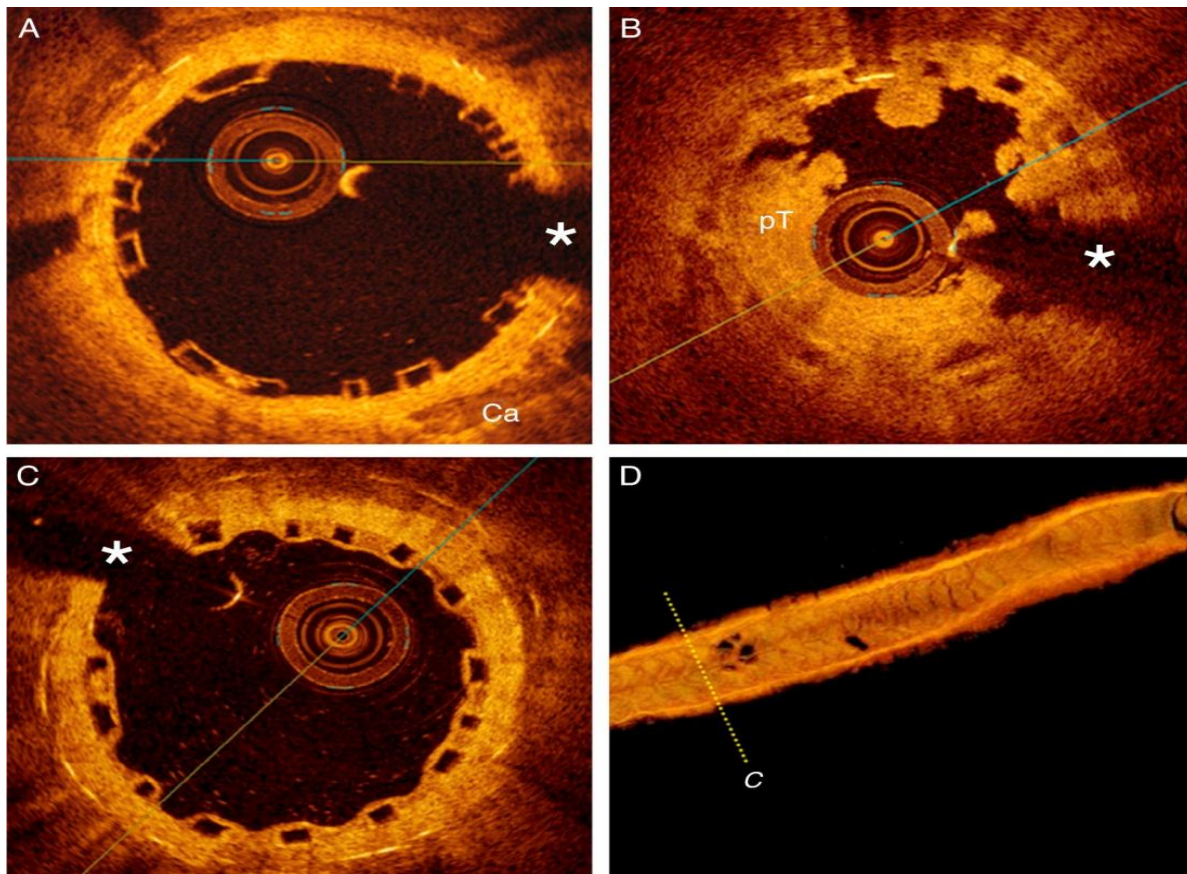
**Εικόνα43.** Τύποι επαναστενωτικού ιστού μετά την εμφύτευση stent. Α-ανομοιόμορφος, Β-σε στρώματα, C-σπικτός



**Εικόνα44.** Νεοενδοθηλιοποίηση. Στιβάδα με έντονη, ομοιογενή φωτεινότητα, χωρίς εξασθένηση του σήματος

#### vi) Βιοαπορροφήσιμα stents

Ο βαθμός οπισθοσκέδασης που καταγράφεται με τη μέθοδο της OCT στα Βιοαπορροφήσιμα stents ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του υλικού και το βαθμό αποδόμησης των struts (Εικόνα 45). Οι μεταβολές στην απεικόνιση επανελέγχου των struts συγκεκριμένου βιοαπορροφήσιμου stent που εκλύει everolimus (ABSORB) έχουν κατηγοριοποιηθεί ως εξής: «διατηρημένο κυτίο», όταν το ίχνος του strut παραμένει ανέπαφο, «ανοιχτό κυτίο», που αποτελεί την πρώτη μεταβολή του ίχνους του strut, «απορροφημένο φωτεινό κυτίο» και «απορροφημένο μαύρο κυτίο», που περιγράφουν προοδευτικά στάδια απορρόφησης μέχρι πλήρους αποδόμησης και ενσωμάτωσης στο αρτηριακό τοίχωμα(314). Στον επανέλεγχο με OCT στα δύο έτη φαίνεται ότι το 34,5% των struts δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμα(315).

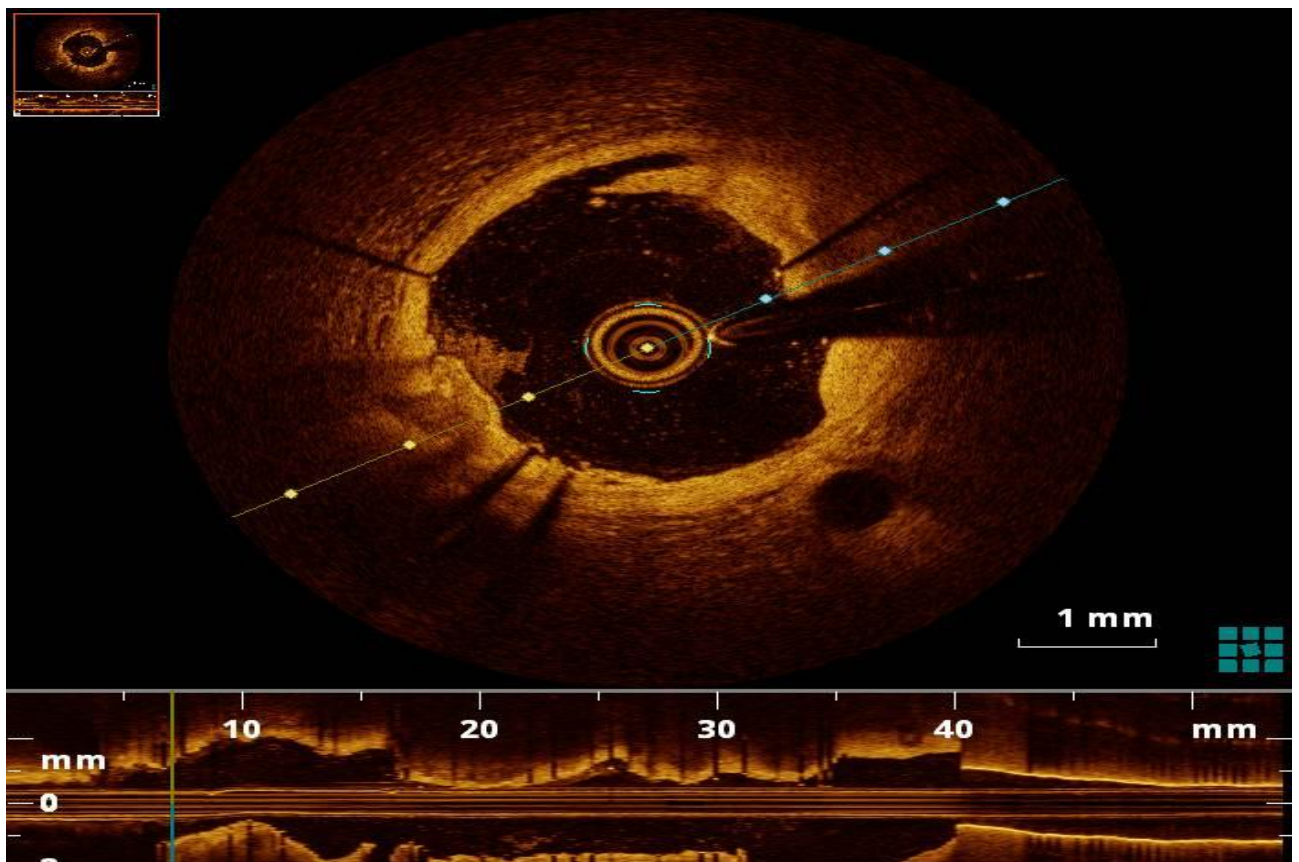


**Εικόνα 45.** (A) εικόνα OCT μετά από εμφύτευση βιοαπορροφούμενων stents (bioresorbable vascular scaffold, BVS). Οι μεταλλικές δοκίδες του υποκείμενου stent ανιχνεύονται σαφώς (B) τα ευρήματα της OCT κατά τη διάρκεια της θρόμβωσης BVS, με μεγάλο θρόμβο πλούσιο σε αιμοπετάλια (ρT) που καταλαμβάνει τον αυλό και τη χαρακτηριστική εμφάνιση των δοκίδων BVS τύπου κουτιού. (C) OCT μετά από έξι μήνες. Παρατηρείται η πλήρης κάλυψη των struts. (\*) υποδηλώνει το σύρμα. (D) 3D ανακατασκευή της εικόνας OCT μετά από έξι μήνες [Teresa Bastante et al. Rev Port Cardiol. 2015;34(12):779.e1---779.e4]

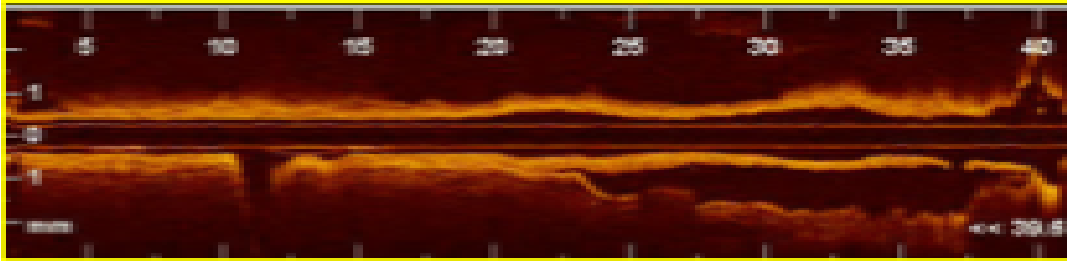
### vii) Διαχωρισμοί

Οι διαχωρισμοί διακρίνονται σε διαχωρισμούς του έσω (περιορίζονται στον έσω χιτώνα χωρίς επέκταση στο μέσο), του μέσου (επεκτείνονται μέχρι το μέσο χιτώνα) και του έξω χιτώνα (επεκτείνονται πέρα της έξω ελαστικής μεμβράνης), καθώς και σε διαχωρισμούς εντός των stents και σε τοιχωματικά αιματώματα. Ο διαχωρισμός εντός του stent χαρακτηρίζεται από διαχωρισμό του έσω χιτώνα ή του υπερπλαστικού νεοενδοθηλίου από τα struts, ενώ το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα από συσσώρευση αίματος ή μέσου έγχυσης εντός του μέσου χιτώνα, εκτοπίζοντας την έσω ελαστική μεμβράνη προς τον αυλό και την έξω προς τον έξω χιτώνα. Ο διαχωρισμός μπορεί να είναι αυτόματος ή μεθεπεμβατικός. Η περίπτωση αυτόματου διαχωρισμού πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε νέες γυναίκες χωρίς κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, που παρουσιάζονται με εικόνα ΟΣΣ. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με τη βοήθεια της OCT ακόμα κι αν η βλάβη δεν είναι αγγειογραφικά ορατή. Απεικονιστικά έχει εικόνα διπλού αυλού (Εικόνα 47) ή αιματώματος(316) (Εικόνα 48D). Η OCT επιτρέπει επίσης τον εντοπισμό του σημείου της

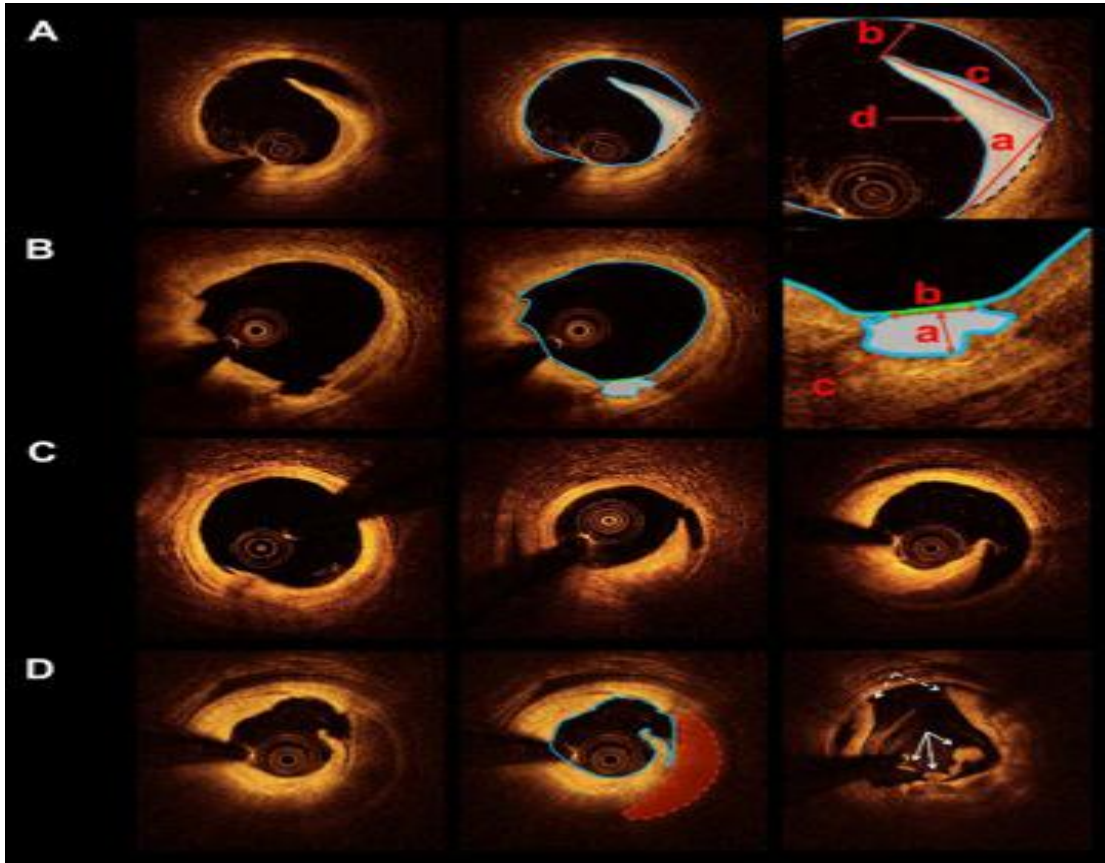
ρήξης του έσω χιτώνα (σημείο εισόδου και σημείο εξόδου), κάτι που έχει ιδιαίτερη σημασία για τη σωστή αντιμετώπιση του αυτόματου διαχωρισμού με την κάλυψή του με κατάλληλο stent(316, 317) Κατά την εμφύτευση stent μπορεί να παρατηρηθεί διαχωρισμός του αγγείου στην περιοχή μετάβασης της σχετικά άκαμπτης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και του παρακείμενου αγγειακού τοιχώματος(318). Η επιπλοκή αυτή του διαχωρισμού των άκρων των stents είναι ανιχνεύσιμη με τη βοήθεια της OCT (Εικόνα 48) και αναφέρεται επίπτωσή της τάξης του 33,9%(319). Η σοβαρότητα ενός διαχωρισμού μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με βάση το βάθος μέσα στην πλάκα (Εικόνα 48 A και B), την περιμετρική του έκταση (σε μοίρες), το μήκος του, και το μέγεθος του υπολειπόμενου αυλού, εκφρασμένο ως εμβαδόν εγκάρσιας τομής. Επιπρόσθετα περιγραφικά στοιχεία σε ένα διαχωρισμό περιλαμβάνουν την παρουσία ψευδούς αυλού, την ταυτοποίηση κινητού πτερυγίου (flap) (Εικόνα 46,48A), καθώς και την παρουσία ασβεστίου στα όρια του διαχωρισμού. Το μήκος και το πάχος των κινητών πτερυγίων μπορεί κατά περίπτωση να ποσοτικοποιηθεί.



**Εικόνα 46.** Διαχωρισμός στα άκρα του stent του έσω χιτώνα με επέκταση στο μέσο χιτώνα.



**Εικόνα47.**Εικόνα διπλού αυλού με τον ψευδή αυλό να κάτω από τον αληθή [Alonso F et al, *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1073-1079]



**Εικόνα48.**Ποιοτική και μορφομετρική εκτίμηση των άκρων των stents με την OCT. **A)**Αριστερά: κινητό πτερύγιο διαχωρισμού (flap) - κέντρο: περίγραμμα του αυλού και του πτερυγίου (μπλε γραμμή) - δεξιά: μορφομετρικά χαρακτηριστικά του πτερυγίου: a. απόσταση από την επιφάνεια του αυλού μέχρι το σημείο που το πτερύγιο συνδέεται με το τοίχωμα του αγγείου, b. απόσταση από την κορυφή του πτερυγίου μέχρι το τοίχωμα κατά μήκος ευθείας γραμμής που διέρχεται από το βαρυτικό κέντρο του αυλού, c. μήκος από την κορυφή του πτερυγίου μέχρι το σημείο σύνδεσης με το τοίχωμα, και d. Πλανιμέτρηση επιφάνειας (λευκή περιοχή) του κινητού πτερυγίου. **B)** Αριστερά: κοιλότητα διαχωρισμού - κέντρο: διαμερισματοποίηση του αυλού με το περίγραμμα της επιφάνειας του αυλού (μπλε γραμμή) και της υπολογιζόμενης επιφάνειας της κοιλότητας (διαχωρίζεται από την επιφάνεια του αυλού με την πράσινη γραμμή) - δεξιά: μορφομετρικά χαρακτηριστικά της κοιλότητας: a. βάθος της κοιλότητας, υπολογιζόμενο ως η απόσταση που ορίζεται από την ευθεία γραμμή που περνάει από το βαρυτικό κέντρο του αυλού και συνδέει την πράσινη γραμμή με το βαθύτερο σημείο της κοιλότητας, b. μήκος ανοίγματος κοιλότητας, πρακτικά το μήκος της πράσινης γραμμής που ορίζει τη σύντηξη των δύο επιφανειών, αυλού και κοιλότητας διαχωρισμού, και c. πλανιμέτρηση της επιφάνειας της κοιλότητας διαχωρισμού (λευκή περιοχή). **C)** Βάθος διαχωρισμού: από αριστερά προς τα δεξιά, στον έσω, στο μέσο και στον έξω χιτώνα. **D)** Αριστερά: κινητό πτερύγιο με ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα - κέντρο: τμηματοποίηση της επιφάνειας του αυλού (μπλε περίγραμμα) και του αιματώματος (κόκκινη περιοχή) - δεξιά: πτερύγιο διαχωρισμού (διακεκομμένο λευκό βέλος) με τοιχωματικό λευκό θρόμβο (λευκό βέλος) [Chamie D et al, *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:800-813]



## VII. Καθοδήγηση της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης

Η καθοδήγηση της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης από την αγγειογραφία υπήρξε η κύρια μέθοδος στη θεραπεία της ένοχου βλάβης, στο πλαίσιο ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο από τη δεκαετία του 1970. Έκτοτε υπήρξαν αξιοσημείωτες εξελίξεις στον τύπο των στεφανιαίων ενδοπροθέσεων που οδήγησαν στην τρέχουσα επικράτηση των ενδοπροθέσεων που εκλύουν φάρμακο (DES) με θετικό αντίκτυπο στα κλινικά αποτελέσματα. Υπήρξαν επίσης σημαντικές καινοτομίες με επεμβατικούς τρόπους απεικόνισης όπως το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) και οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) με εφαρμογή στην καθοδήγηση της εμφύτευσης των DES (320). Παρ' όλα αυτά, η χρήση αυτών των μορφών απεικόνισης παραμένει περιορισμένη στην PCI σε όλες τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη. Η βελτιστοποίηση της εμφύτευσης του stent αποτελεί βασικό στοιχείο στις PCI. Η χρήση του IVUS συστήνεται για ένα υποσύνολο περιπτώσεων και είχε ένδειξη κλάσης IIB για την καθοδήγηση της εμφύτευσης stent στην American College of Cardiology 2011 κατευθυντήριες γραμμές (321) και βαθμολογήθηκε σε σύσταση κατηγορίας IIa για χρήση σε επιλεγμένους ασθενείς στις Κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιαγγειακή επαναγγείωση του μυοκαρδίου από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία το 2014 (322). Παρόλο που το IVUS παρέχει υψηλότερη ανάλυση συγκριτικά με την αγγειογραφία, εξακολουθεί να περιορίζεται από τη χωρική ανάλυση, γεγονός που καθιστά δύσκολη την απεικόνιση μικρών δομών όπως των δοκίδων των ενδοπροθέσεων και των μικρών επιπλοκών (323). Η OCT είναι πιθανώς ικανή να ξεπεράσει τους προαναφερθέντες περιορισμούς με την αξονική της διακριτική ικανότητα δέκα φορές μεγαλύτερη από εκείνη του IVUS και την ικανότητα να ανιχνεύει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις λεπτές μορφολογίες της ενδοπρόθεσης (324). Ωστόσο, η τρέχουσα χρήση της σε ρουτίνα στην κλινική πρακτική περιορίζεται από την έλλειψη επαρκών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Σε μια μετά-ανάλυση (325) για τη σύγκριση των κλινικών αποτελεσμάτων μεταξύ της καθοδηγούμενης από την OCT PCI και της καθοδήγηστης PCI από την αγγειογραφία μόνο καθώς και της καθοδηγούμενης από την OCT έναντι της καθοδηγούμενης από το IVUS PCI, βρέθηκαν έξι μελέτες 3 τυχαιοποιημένες (Randomized Control Studies, RCTs). (OCT-STEMI (καθοδήγηση με την OCT κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης stent στην πρωτογενή PCI (OCT Guidance During Stent implantation In Primary PCI)), OPINION (OCT έναντι IVUS στην Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση, (Optical Frequency Domain Imaging versus Intravascular Ultrasound In Percutaneous Coronary Intervention) και η μελέτη DOCTORS (βελτιστοποιεί η οπτική συνεκτική τομογραφία τα αποτελέσματα του Stenting?, Does Optical Coherence

Tomography Optimize Results of Stenting?) και τριών μελετών παρατήρησης CLI-OPCI (αγγειογραφία μόνο έναντι αγγειογραφίας και οπτικής συνεκτικής τομογραφίας για να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης Angiography alone vs angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta control'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention study), καθοδηγούμενη

1ος συγγραφέας ή Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Σχεδιασμός μελέτης	Καταληκτικά σημεία και ευρήματα
<b>Habara et al</b>	70 (OCT vs IVUS)	Τυχαιοποιημένη, ανωτερότητα IVUSvsOCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>j) Μικρότερη τελική επιφάνεια stent στην OCT έναντι του IVUS( <math>6.1 \pm 2.2 \text{mm}^2</math> vs <math>7.1 \pm 2.1 \text{mm}^2</math> )</li> <li>k) Μικρότερη απεικόνιση της EEL (63% vs. 100%) και περισσότερη υπολειπόμενη νόσος με την OCT από το IVUS</li> <li>l) Υπολειπόμενη ατελής εναπόθεση και όγκος σκιαγραφικού ήταν παρόμοιας.</li> </ul>
<b>CLI-OPCI (38)</b>	670 (OCT vs. angio)	Retrospective; not matched	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η OCT οδήγησε σε επιπλέον παρέμβαση στο 35% των OCT-guided περιπτώσεων</li> <li>• Στον 1 χρόνο, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβλήματα (cardiacdeath, myocardialinfarction, orrevascularization) ήταν λιγότερα στην ομάδα OCT από την αγγειογραφία (9.6% vs 15.1%; <math>p = 0.03</math>), εντούτοις υψηλό ποσοστό καρδιακού θανάτου(4.5%) παρατηρήθηκε την ομάδα της αγγειογραφίας</li> </ul>
<b>OPINION (41)</b>	829 (OCT vs. IVUS)	Randomized; noninferiority of OCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη κατωτερότητα της OCT στον 1 χρόνο έναντι του IVUS (5.2% vs. 4.9%; <math>p = 0.04</math>) όσον αφορά την αποτυχία του αγγείου στόχου</li> <li>• η διάμετρος του Stentεπιλέχθηκε με βάση την διάμετρο αναφοράς στην OCT και στο IVUS με βάση τη διάμετρο του αγγείου; Η διάμετρος του stent ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα IVUS, εντούτοις η διαφορά ήταν μηδαμινή</li> </ul>
<b>ILUMIEN III (5)</b>	450 (OCT vs. IVUS vs. angiography)	Randomized; noninferiority of OCT vs. IVUS, superiority of OCT vs. angiography	<ul style="list-style-type: none"> <li>• πρωτογενέςκαταληκτικόσημείο : Primary endpoint: ηελάχιστηπεριοχήτου stent ήταν 5.79 mm<sup>2</sup> (OCT), 5.89 mm<sup>2</sup> (IVUS), and 5.49 mm<sup>2</sup> (angiography). OCT δεν ήταν κατώτερη του IVUS (<math>p = 0.01</math>) και δεν ήταν ανώτερη από την αγγειογραφία (<math>p = 0.12</math>)</li> <li>• μείζονες διαχωρισμοί (14% vs. 26%; <math>p = 0.009</math>) και μείζον ατελής εναπόθεση (11% vs. 21%) ήταν λιγότερο συχνόι στην ομάδα OCT έναντι του IVUS</li> <li>• απεικόνιση της EEL (corelab) <math>\geq 180^\circ</math> ήταν 95% για την OCT και 100% για το IVUS; Η διάμετρος του stentεπιλέχθηκε με βάση την διάμετρος της EEL στο 70% των περιπτώσεων και στις δυο ομάδες</li> </ul>
<b>DOCTORS (39)</b>	240 (OCT vs. angiography)	Randomized; superiority of OCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• πρωτογενές καταληκτικό σημείο : μεθεπεμβατικόFFR ήταν μεγαλύτερο στην OCT (<math>0.94 \pm 0.04</math>) έναντι της αγγειογραφίας (<math>0.92 \pm 0.05</math>)</li> <li>• Η OCT οδήγησε σε επιπλέον παρέμβαση στο 50% των OCT-guided περιπτώσεων</li> </ul>

**Εικόνα 49.** OCT- Versus IVUS- Versus Angiography-Guided Studies Maehara et al. IVUS-Guided Versus OCT-Guided PCI J A C C : C A R D I O V A S C U L A R I M A G I N G , V O L . 1 0 , N O . 1 2 , 2 0 1 7 D E C E M B E R 2 0 1 7 : 1 4 8 7 – 5 0 3

διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με OCT σε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (Optical Coherence Tomography–Guided Percutaneous Coronary Intervention in ST Segment–Elevation Myocardial Infarction) και τέλος η μελέτη χρησιμότητα της OCT σε σύγκριση με το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα ως οδηγό για διαδερμικής παρέμβασης Usefulness of Frequency Domain Optical Coherence Tomography Compared with

Intravascular Ultrasound Guidance for Percutaneous Coronary Intervention study ) (326-331). Συνολικά, 2781 ασθενείς αποτελούσαν και τις δύο συγκριτικές ομάδες συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων μελετών που συνέκριναν την καθοδήγηση της αγγειοπλαστικής με την OCT έναντι της Αγγειογραφίας και των δύο που συνέκριναν την καθοδήγηση της OCT έναντι της καθοδήγησης με IVUS (Εικόνα,49). Συνολικά 1753 ασθενείς από τρεις μελέτες (2 RCT, και 1 παρατήρησης), αποτελούσε το OCT έναντι της ομάδας σύγκρισης PCI με καθοδηγούμενη από αγγειογραφία. Η καθοδήγηση με OCT έδειξε χαμηλότερα ποσοστά για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα MACE που περιελάμβανε καρδιακό θάνατο, MI και των επαναλαμβανόμενων επανααγγειώσεων (OR 0.70 [0.49, 1.00]  $p = 0.05$ ) και καρδιακό θάνατο (OR 0.40 [0.18, 0.90]  $p = 0.03$ ). Οι μετά-αναλύσεις των 1028 ασθενών από δύο μελέτες στη σύγκριση των OCT έναντι IVUS δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, MACE (OR 0,89 [0,46, 1,73]  $p = 0,73$ ), καρδιακούς θανάτους (OR 0,56 [0,12,2.70]  $p = 0.47$ ), MI (OR 0.56 [0.12, 2.70]  $p = 0.47$ ), ST (OR 0.43 [0.06, 2.95]  $p = 0.39$ ) και TLR (OR 0.99 [0.45, 2.18]. Σε μια συστηματική ανασκόπηση σε 2781 ασθενείς σε δύο χωριστές συγκρίσεις των αποτελεσμάτων PCI με γνώμονα την OCT έναντι της καθοδήγησης με αγγειογραφία από τη μία πλευρά και IVUS-καθοδήγηση από την άλλη, τα βασικά ευρήματα αυτής της μετά-ανάλυσης ήταν η κατευθυνόμενη PCI με OCT σε σύγκριση με την αγγειογραφική μόνο καθοδήγηση είχε στατιστικά σημαντική μείωση στους καρδιακούς θανάτους και το σύνθετο MACE (καρδιακών θανάτων, MI και επανάληψη επανααγγειώσης), και η σύγκριση του OCT - έναντι καθοδήγησης IVUS, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα (Εικόνα 49).

### **1) Ενδαγγειακή απεικόνιση σε PCI**

Για τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, η στεφανιαία αγγειογραφία υπήρξε η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται για την καθοδήγηση και την αξιολόγηση της διαδικασίας των διαδερμικών στεφανιαίων παρεμβάσεων. Οι προβαλλόμενες επίπεδες εικόνες του αυλού πρόσφεραν πληροφορίες όσον αφορά την επέκταση της νόσου, του βαθμού στένωσης (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έκκεντρων αλλοιώσεων), της παρουσίας ασβεστοποίησης, κλπ. Οι μορφές ενδαγγειακής απεικόνισης σχεδιαστήκαν για να συμπληρώσουν την αγγειογραφία και να ξεπεράσουν κάποιους εγγενείς περιορισμούς. Πριν από την παρέμβαση, το IVUS επιτρέπει πλήρη οπτικοποίηση του τοιχώματος του αγγείου, επιτρέποντας έτσι ακριβή αξιολόγηση της πλάκας, του βαθμού στένωσης, της ασβεστοποίησης και την ποσοτική ανάλυση του αγγείου για την επιλογή του μεγέθους της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. (332) Μετά την τοποθέτηση του stent, το IVUS θα μπορούσε

να χρησιμοποιηθεί για την εξασφάλιση της καλής έκπτυξης του stent και σωστής τοποθέτησης. Το IVUS έχει δείξει αποτελεσματικότητα στην εποχή των DES παρέχοντας μια εικόνα για ορισμένους από τους μηχανισμούς που συνδέονται με τη θρόμβωση του stent και έτσι σήμερα είναι γνωστό ότι η υποέκπτυξη της ενδοπρόθεσης, η υπολειπόμενη στένωση, η ατελής εναπόθεση του stent και ρήξεις μετά την εμφύτευση DES σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για τη θρόμβωση του stent και μελλοντικά μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα(333-335). Ομοίως, το OCT, το οποίο είναι ένα οπτικό ανάλογο του IVUS με μια ανάλυση δέκα φορές μεγαλύτερη, μπορεί να επιτρέψει τη σωστή αξιολόγηση παρόμοιων παραμέτρων(336). Στην ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI (Optical Coherence Tomography (OCT) Compared to Intravascular Ultrasound (IVUS) and Angiography to Guide Coronary Stent Implantation: a Multi-center Randomized Trial in PCI) στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 450 ασθενείς, πραγματοποιήθηκε μια τριπλή σύγκριση των OCT, IVUS και αγγειογραφίας για την καθοδήγηση της τοποθέτησης DES. Έδειξε μη κατωτερότητα της ελάχιστης επιφάνειας της ενδοπρόθεσης (minimum stent area, MSA) της OCT σε σχέση με την αντίστοιχη του IVUS αλλά είχε λιγότερους διαχωρισμούς και λιγότερες ατελείς εναποθέσεις. Έδειξε επίσης ότι η καθοδηγούμενη από την OCT αγγειοπλαστική συσχετίστηκε με βελτιωμένη έκπτυξη του stent σε σύγκριση με την καθοδηγούμενη από την αγγειογραφία PCI (337). Ωστόσο, η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων σε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.

## **2) OCT καθοδήγηση σε σύγκριση με την αγγειογραφική καθοδήγηση**

Η CLI-OPCI (326), μια μελέτη παρατήρησης, ήταν η πρώτη μελέτη σύγκρισης της αγγειογραφικής καθοδήγησης έναντι της καθοδήγησης με OCT προκειμένου να αξιολογήσει τη χρήση της OCT στην καθοδήγηση της PCI. Έδειξε ότι η χρήση της OCT μπορούσε να οδηγήσει σε λιγότερα κλινικά συμβάντα σε σύγκριση με την PCI που καθοδηγείται μόνο από την αγγειογραφία με μείωση κατά 5,5% του σύνθετου καταληκτικού σημείου (καρδιακός θάνατος, MI και επαναγγείωση) στον 1 χρόνο. Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στο γεγονός ότι περίπου το 60% των ασθενών στην ομάδα OCT έλαβαν DES σε σύγκριση με περίπου 40% της αγγειογραφικής ομάδας. Οι Cervinka et al (327) που πραγματοποίησαν την πρώτη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της OCT στην καθοδήγηση της αγγειοπλαστικής με εμφύτευση stent σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρσπαση του ST (STEMI) έδειξε συγκρίσιμα χαμηλά ποσοστά MACE και στις δύο ομάδες (OCT και Angiography) αλλά σημαντικά μικρότερη περιοχή στένωσης ( $p=0,001$ ) και τάση προς μικρότερο αριθμό ακάλυπτων struts ( $p = 0,07$ ) στους 9 μήνες στην OCT ομάδα, παρόμοια με τα αποτελέσματα παρακολούθησης των 6 μηνών της OCT

ΟΣΣ(338), επισημαίνοντας τα πλεονεκτήματα που παρέχει η υψηλότερη απεικονιστική ανάλυση της OCT. Άλλες μελέτες παρατήρησης (326, 339) έχουν δείξει ότι η ελάχιστη επιφάνεια του stent και οι διαχωρισμοί στο άκρο του stent είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες συμβαμάτων. Οι Sheth et al. (328) σε μια μελέτη που η OCT πραγματοποιήθηκε πριν και μετά την εμφύτευση του stent έδειξε την ικανότητα της OCT να εντοπίζει τη θέση της θρόμβωσης, τη ρήξη της πλάκας, την κατά μήκος έκταση της νόσου στο αγγείο και την δυνατότητα για να γίνει διάκριση μεταξύ της υπερέκπτυξης του stent και της πρόπτωσης της πλάκας μετά την εμφύτευση. Ωστόσο, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην κλινική έκβαση στο 1 έτος. Όπως συμβαίνει με την απεικόνιση IVUS, η ελάχιστη επιφάνεια stent (MSA) της OCT έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την κλινική έκβαση ενός έτους, ιδιαίτερα όσον αφορά την επαναγγείωση του αγγείου στόχου. Στην πιο πρόσφατη μελέτη DOCTORS σκοπός ήταν να αξιολογηθεί η καθοδήγηση της OCT έναντι της αγγειογραφικής καθοδήγησης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) όπως καθορίζεται από το (FFR). Το αποτέλεσμα τους έδειξε μεγαλύτερη τιμή FFR στην ομάδα με καθοδήγηση OCT ( $0,94 \pm 0,04$  έναντι  $0,92 \pm 0,05$ ,  $P = 0,005$ ) με παρόμοια ποσοστά ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων και στις δύο ομάδες (329). Επιπλέον, η OCT σχετίζεται με τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας στο 50% των ασθενών σε σύγκριση με 22,5% στην αγγειογραφία ( $P < 0,0001$ ) (329).

### **3) OCT καθοδήγηση σε σύγκριση με την IVUS καθοδήγηση**

Τα αποτελέσματα προηγούμενων μετά-αναλύσεων έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντικό κλινικό όφελος στη χρήση του IVUS κατά τη διάρκεια εμφύτευσης του DES έναντι της αγγειογραφίας (340-346). Η ανώτερη διακριτική ικανότητα της OCT έναντι του IVUS παρέχει μεγαλύτερη ικανότητα ανίχνευσης διαχωρισμών στα άκρα του stent, ατελή αναπόθεση, σχηματισμός θρόμβων και προβολή ιστού (336, 347). Η συχνότητα εμφάνισης διαχωρισμού στα άκρα του stent από την OCT σε σύγκριση με το IVUS έχει επίσης τεκμηριωθεί (348, 349). Στη μελέτη OPINION, (331) τη μόνο τυχαίοποιημένη μελέτη που σύγκρινε OCT-καθοδηγούμενη PCI με καθοδήγηση IVUS τυχαίοποίησε 800 ασθενείς 1: 1, τα αποτελέσματα έδειξαν μη κατωτερότητα της OCT (OFDI) έναντι της IVUS-καθοδηγούμενης PCI στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της βλάβης του αγγείου στόχου. Τα ευρήματα έδειξαν μια τάση προς μια μεγαλύτερη μέγιστη διάμετρος μπαλονιού με IVUS (3,28 έναντι 3,15 mm,  $p = 0,072$ ) και μια μεγαλύτερη αγγειογραφικά ελάχιστη διάμετρος αυλού (2,63 έναντι 2,56 mm,  $p = 0,058$ ) με μικρότερη χρήση σκιαγραφικού (138 έναντι 164 ml,  $p < 0,001$ ) στο IVUS έναντι της OCT. Κλινική έκβαση στον 1 χρόνο σε μια

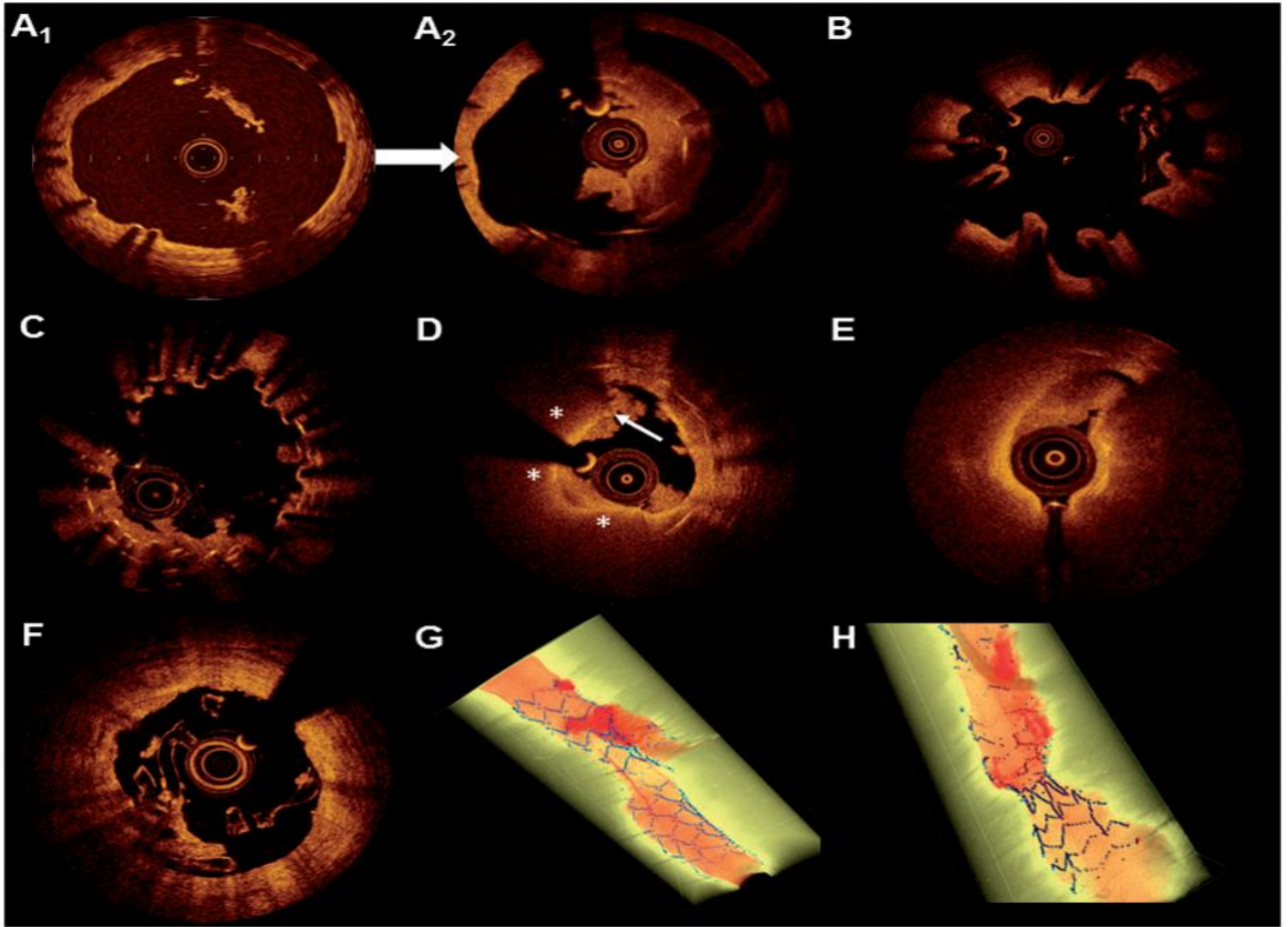
αντίστοιχη μελέτη των Kim et al (330) δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά ποσοστά μεταξύ των OCT και IVUS. Σε μια τυχαίοποιημένη, τυφλή, μελέτη σύγκρισης του IVUS με την OCT σε 70 ασθενείς, η καθοδήγηση με IVUS συσχετίστηκε με μεγαλύτερη έκπτυξη του stent (MSA 7,1 έναντι 6,1 mm<sup>2</sup>,  $p = 0,04$ ) και μικρότερη πλάκα στα άκρα του stent (εγγύς άκρο 37.1 έναντι 45.7%,  $p = 0.001$ , άπω άκρο 33,3 έναντι 40,3%,  $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με το OCT (350).

## VIII. Αξιολόγηση των μηχανισμών αποτυχίας της ενδοπρόθεσης

Η απεικόνιση διευκολύνει τον εντοπισμό των μηχανισμών της επαναστένωσης ή της θρόμβωσης stent, οδηγεί στην κατάλληλη θεραπεία, ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο επακόλουθων συμβάντων αποτυχίας του stent και αυξάνει ευαισθητοποίηση σχετικά με τυχόν ανησυχίες σχετικά με το ίδιο το stent.

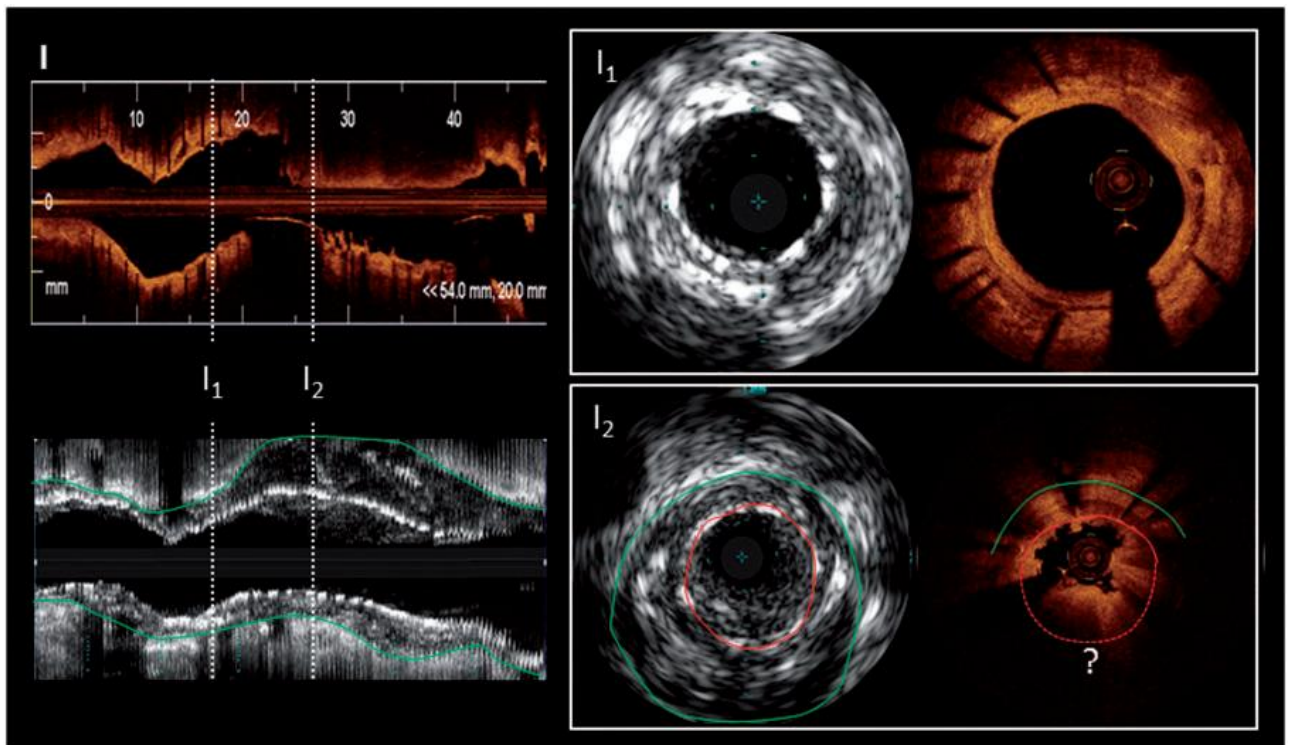
### 1) Επαναστένωση και θρόμβωση του stent DES

Οι αναγνωρίσιμες αιτίες της επαναστένωσης, εκτός από την υπερπλασία του έσω χιτώνα, περιλαμβάνουν τη χρόνια υποέκπτυξη (σε περίπου 18-40%), την αποτυχία του stent (<5%) και τη νεοαθηροσκλήρυνση (σε > 1 έτος DES). Οι πρώτες δύο ανωμαλίες μπορούν εύκολα να εντοπιστούν από το IVUS ή την OCT, ενώ το τελευταίο είναι ένα εύρημα που απεικονίζεται από την OCT (351) Όσον αφορά το κάταγμα του stent, αυτό μπορεί να εντοπιστεί πιο εύκολα από την τρισδιάστατη απεικόνιση της OCT σε σύγκριση με την δύο διαστάσεων απεικόνιση μόνο. Στο 60% των περιπτώσεων επαναστένωσης, ο κύριος μηχανισμός δεν μπορεί να αξιολογηθεί πέραν της (αναμενόμενης) παρουσίας νεοεμφανιζόμενης υπερπλασίας. Σε αντίθεση, η θρόμβωση του stent έχει πολλούς μηχανισμούς και οι περισσότεροι από αυτούς είναι αναγνωρίσιμοι με ενδαγγειακή απεικόνιση (Εικόνα 50, 51) (352-355,367). Η οπτική συνεκτική τομογραφία, σε αντίθεση με το IVUS, μπορεί να διακρίνει θρόμβο από άλλα συστατικά του ιστού και συνεπώς, θεωρείται η προτιμώμενη τεχνική απεικόνισης για τη θρόμβωση του stent. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η παρουσία μεγάλων ποσοτήτων θρόμβου μπορεί να κάνει δύσκολη την αξιολόγηση των δοκίδων των ενδοπροθέσεων και του τοιχώματος του αγγείου εξαιτίας της εξασθένησης του φωτός με την OCT, και μπορεί να προτιμηθεί το



**Εικόνα50.** OCT στο πλαίσιο της θρόμβωσης του stent και της θρόμβωσης του ικριώματος. (A) Α σημαντικά μειωμένο μέγεθος stent που υποδεικνύει ατελή αναπρόθεση 1 χρόνο μετά την εμφύτευση (A1) το εύρημα αυτό δεν διορθώθηκε Δύο χρόνια αργότερα (A2), εμφανίστηκε μια αποφρακτική θρόμβωση stent μετά την παύση της ασπιρίνης. (B) Εκτεταμένες προβολές ιστού προς τα έξω (evagination) ως ένδειξη θετικής αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος του αγγείου σε Cypher που εμφυτεύτηκε πριν από 4 χρόνια. Κανένας θρόμβος δεν είναι ορατός δεδομένου ότι χορηγήθηκε θρομβόλυση πριν την OCT. (C) Ακάλυπτες δοκίδες στην περιοχή πολλαπλών επικαλυπτόμενων stent με μικρούς πολλαπλούς προεξέχοντες θρόμβους. (D) Ένα τυπικό ινωδογόμα μέσα στο stent (6-12 ώρες, αστέρια) με ρήξη (βέλος) και λευκού θρόμβου, που υποδηλώνει νεοαθηροσκλήρωση. (E). (F). Αν και οι περισσότεροι μηχανισμοί θρόμβωσης ικριώματος είναι πανομοιοτυπικοί με τα μεταλλικά stent που εκλύουν φάρμακο, η ασυνέχεια (δηλαδή οι προηγούμενες προσαρμοσμένες δοκίδες του ικριώματος που στη συνέχεια μεταναστεύουν στον αυλό) αντιπροσωπεύει ένα συγκεκριμένο εύρημα στη θρόμβωση των βιοαπορροφήσιμων stent. (G) Εικονογραφείται μια θρόμβωση stent που εμφανίζεται σε βλάβη διακλάδωσης (τρισδιάστατο, θρόμβος ερυθρός και stent μπλε) και (H) μια αξιοσημείωτα υποέκπτυξη stent με θρόμβο στο άπω τμήμα που δεν έχει εκπτυχθεί. [Lorenz Raber et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions European Heart Journal (2018) 39, 3281–3300]

IVUS. Αποκατάσταση στεφανιαίας ροής TIMI III με επακόλουθο χορήγηση των αναστολέων GP IIb / IIIa και OCT σε στάδια αντιπροσωπεύει μια στρατηγική που εφαρμόστηκε για την ανάλυση της αιτιολογίας της θρόμβωσης του stent.(357) Τρεις πρόσφατες μελέτες με OCT ανίχνευσαν τις αιτίες θρόμβωσης του stent που εμφανίζεται σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά την εμφύτευση του (356-358). Ένας ή περισσότεροι μηχανισμοί υπεύθυνοι για τον σχηματισμό θρόμβων ήταν δυνατό να εντοπιστεί στην πλειονότητα των ασθενών (> 90%). Σε ασθενείς με πρώιμη θρόμβωση του stent,



**Εικόνα51.**(I) 'Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα' της OCT και του IVUS στην εκτίμηση της θρόμβωσης του stent. Η διαμήκης όψη απεικονίζεται στο αριστερό χέρι και στις εγκάρσιες τομές από το εξωτερικό ( $I^1$ ) και το εσωτερικό ( $I^2$ ) της θρομβωτικής περιοχής. Στη διαμήκη όψη και στο  $I^2$  η μάζα του θρόμβου εξασθενεί το φως και οι δοκίδες των ενδοπροθέσεων δεν είναι πλέον ορατές (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή), ενώ το IVUS απεικονίζει εύκολα τις δοκίδες. Επίσης, το εξωτερικό τοίχωμα του αγγείου (πράσινη γραμμή), το οποίο είναι ενδεικτικό της θετικής αναδιαμόρφωσης, μπορεί να απεικονιστεί μόνο με IVUS. Αντίστροφα, οι μικρές λεπτομέρειες, όπως η κάλυψη του δοκίδων και οι περιφέρειες χαμηλής έντασης μπορεί να είναι μόνο που απεικονίζεται με την OCT ( $I^1$ ). [Lorenz Raber et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions European Heart Journal (2018) 39, 3281–3300]

ατελής εναπόθεση, υποέκπτυξη, και διαχωρισμοί στα άκρα του stent ήταν οι κυρίαρχες ανωμαλίες. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες IVUS, η ατελής εναπόθεση ήταν σχετικά συχνό εύρημα από την OCT. Σε ασθενείς με όψιμη θρόμβωση, ατελής εναπόθεση, νεοαθηροσκλήρυνση, ακάλυπτες δοκίδες και υποέκπτυξη παρατηρήθηκαν συχνά. Μια προσαρμοσμένη θεραπεία σύμφωνα με τα συγκεκριμένα ευρήματα της OCT (π.χ. stent σε περίπτωση νεοαθηροσκλήρυνσης, μετά-διάταση σε περίπτωση υποέκπτυξης ή ατελούς εναπόθεσης) φαίνεται κλινικά λογικό, αν και δεδομένα για την υποστήριξη μιας τέτοιας θεραπευτικής στρατηγικής λείπουν. Οι κατευθυντήριες οδηγίες επαναγγείωσης του 2014, δημοσιεύθηκαν πριν από τη δημοσίευση των τριών μελετών της OCT, με αποτέλεσμα να δοθεί ως σύσταση κατηγορίας IIa C η ενδαγγειακή απεικόνιση της αποτυχίας των ενδοπροθέσεων από IVUS ή OCT (359)



## 2) Θρόμβωση των βιοαπορροφήσιμων stent

Το Absorb BVS είναι η μόνη βιοαπορροφήσιμη συσκευή που έχει υποβληθεί σε εκτεταμένη επιστημονική αξιολόγηση με επαρκή αριθμό RCT's. Μεμονωμένες μελέτες (360) και μετά-αναλύσεις (361,362) εισηγήθηκαν έναν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης της συσκευής σε όλα τα χρονικά σημεία μετά την εμφύτευση του και ιδιαίτερα μετά από ένα χρόνο. Αν και πολλοί ειδικοί αναγνώρισαν τη δυνατότητα καθοδηγούμενης απεικόνισης της εμφύτευσης για την άμβλυνση των προβλημάτων αποτυχίας, καμία RCT μέχρι στιγμής δεν έχει ασχοληθεί με καθοδηγούμενη από απεικόνιση εμφύτευση βιοαπορροφήσιμων stent και μία σταμάτησε πρόωρα (OPTICO BVS, NCT02683356) μετά την απόσυρση του ABSORB BVS. Κανένα από τα κλινικά πειράματα που διεξήχθησαν στο ABSORB BVS δεν ήταν σε θέση να παράσχει εμπειριστατωμένη εικόνα των μηχανισμών αποτυχίας. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι OCT αναλύσεις της θρόμβωσης των ικριωμάτων εντός του πρώτου έτους μετά την εμφύτευση εντόπισε υποέκπτυξη και ατελή εναπόθεση ως κυρίαρχα ευρήματα. (364,363) Η μεγαλύτερη μελέτη για όψιμη θρόμβωση του ABSORB BVS που μελετήθηκε από την OCT - ανεξάρτητη μελέτη της OCT στην όψιμη θρόμβωση του βιοαπορροφήσιμου ικριώματος the Independent OCT Registry on Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis (INVEST) (366)- συμπεριλάμβανε 36 ασθενείς με θρομβωτικό συμβάν και διαθέσιμη OCT απεικόνιση. Το 31% των ασθενών είχαν σειριακή απεικόνιση OCT. Το κύριο εύρημα ήταν ένα νέο φαινόμενο που αφορούσε τη βιολογική απορρόφηση που ονομάζεται ασυνέχεια ικριώματος (43%). Ασυνέχεια δοκού ή απογύμνωση είναι παρούσα (σύμφωνα με τον ορισμό της μελέτης) όταν δοκίδες μετατοπίζονται στον αυλό παρά την αρχική πλήρης εφαρμογή, ή σε περίπτωση οξείας ατελούς εναπόθεσης με επακόλουθη ασυνέχεια ή παρουσία οξείας θραύσης του stent (Εικόνα 47) (365,366) Ο νέος μηχανισμός του Absorb BVS δεν έχει παρατηρηθεί με μεταλλικά DES και ενδεχομένως να εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο όψιμης θρόμβωσης ικριώματος

## 3) Συμπεράσματα

Πώς αυτές οι διαφορές στα ευρήματα εμφύτευσης θα επηρεάσουν τα κλινικά αποτελέσματα παραμένει ένα τεράστιο θέμα, ιδίως ενόψει της έλλειψης σημείων για βέλτιστο stenting με καθοδήγηση OCT. Έχει αποδειχθεί ότι η PCI με καθοδήγηση IVUS έχει σημαντικά μειωμένα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ορισμένες σύνθετες βλάβες (368) και με τα αποτελέσματα από τις μελέτες ILUMIEN III και OPINION να δείχνουν μη κατωτερότητα της καθοδήγησης με OCT, υπάρχει ανάγκη για μια ειδική μελέτη που θα απαντήσει στο ποιοι θα ωφεληθούν περισσότερο από την καθοδήγηση με

την OCT σε επίπεδο ασθενούς ή αλλοιώσεων. Η καθοδηγούμενη από IVUS PCI έχει δείξει συντριπτικά χαμηλότερες τιμές κλινικών συμβαμάτων σε σύγκριση με την καθοδήγηση με αγγειογραφίας οδηγώντας στην επικύρωσή του IVUS για καθοδήγηση της PCI [2, 3]. Η OCT εξακολουθεί να περιβάλλεται από αβεβαιότητα όσον αφορά τον ρόλο της στην καθοδήγηση της PCI στην καθημερινή πρακτική σε σύγκριση με αγγειογραφία και το IVUS. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες επαναιμάτωσης τόσο το IVUS όσο και η OCT έχουν ενδείξει IIa για την επαναστένωση και την καθοδήγηση της PCI (Εικόνα 52). Ωστόσο υπάρχει η ανάγκη για μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης της καθοδήγησης της PCI με OCT έναντι αγγειογραφίας για να αξιολογηθεί επαρκώς ο ρόλος της ενδαγγειακής απεικόνισης με OCT στην PCI.

<b>Recommendations on intravascular imaging for procedural optimization</b>	<b>Class</b>	<b>Level</b>
<b>IVUS or OCT should be considered in selected patients to optimize stent implantation.</b>	IIa	B
<b>IVUS should be considered to optimize treatment of unprotected left main lesions.</b>	IIa	B
<b>Recommendations on Restenosis</b>		
<b>IVUS and/or OCT should be considered to detect stent-related mechanical problems leading to restenosis</b>	IIa	C

**EIKONA52.** 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization European Heart Journal (2018)00,1–96

# ΕΙΔΙΚΟΜΕΡΟΣ

Τα κύρια ευρήματα της πρωτότυπης εργασίας του ειδικού μέρους δημοσιεύονται στο διεθνές καρδιολογικό περιοδικό *Catheterization and Cardiovascular interventions* με Impact Factor 2.602 και σχολιάστηκε από τον εκδότη **Stent edge dissection: depth of injury and adverse outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Aug;86(2):247-8.**

**Impact of coronary artery stent edge dissections on long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study.**

Bouki KP, Sakkali E, Toutouzas K, Vlad D, Barmperis D, Phychari S, Riga M, Apostolou T, Stefanadis C. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Aug;86(2):237-46.

Η εργασία αυτή παρατίθεται επίσης στις βιβλιογραφικές αναφορές των εξής επιστημονικών εργασιών (όπως δημοσιεύτηκαν σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά)

1. Hae Geun Song, Soo-Jin Kang and Gary S. Mintz, Value of intravascular ultrasound in guiding coronary interventions, *Echocardiography*, 35, 4, (520-533), (2018).
2. Kei Yamamoto, Kenichi Sakakura, Shin-ichi Momomura and Hideo Fujita, Conservative management of severe coronary artery hematoma and dissection following stent implantation, *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 10.1016/j.carrev.2018.04.019, (2018).
3. Andreas Synetos and Dimitris Tousoulis, Invasive Imaging Techniques, *Coronary Artery Disease*, 10.1016/B978-0-12-811908-2.00018-0, (359-376), (2018).
4. Yukio Ozaki, Yuki Katagiri, Yoshinobu Onuma, Tetsuya Amano, Takashi Muramatsu, Ken Kozuma, Satoru Otsuji, Takafumi Ueno, Nobuo Shiode, Kazuya Kawai, Nobuhiro Tanaka, Kinzo Ueda, Takashi Akasaka, Keiichi Igarashi Hanaoka, Shiro Uemura, Hirotaka Oda, Yoshiaki Katahira, Kazushige Kadota, Eisho Kyo, Katsuhiko Sato, Tadayo Sato, Junya Shite, Koichi Nakao, Masami Nishino, Yutaka Hikichi, Junko Honye, Tetsuo Matsubara, Sumio Mizuno, Toshiya Muramatsu, Taku Inohara, Shun Kohsaka, Ichiro Michishita, Hiroyoshi Yokoi, Patrick W. Serruys, Yuji Ikari and Masato Nakamura, CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018, *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, 10.1007/s12928-018-0516-y, 33, 2, (178-203), (2018).
5. Huangling Lu, Deborah N. Kalkman, Maik J. Grundeken, Jan G. P. Tijssen, Joanna J. Wykrzykowska, Robbert J. de Winter and Karel T. Koch, Does the novel delivery system for the STENTYS self-apposing coronary stent increase the risk of stent edge dissections? Optical coherence tomography post stent findings, *Expert*

- Review of Medical Devices, 10.1080/17434440.2018.1421942, 15, 2, (157-165), (2017).
6. Seung-Yul Lee, Yangsoo Jang and Myeong-Ki Hong, Immediate Post-Stent Evaluation with Optical Coherence Tomography, *Coronary Imaging and Physiology*, 10.1007/978-981-10-2787-1\_16, (155-163), (2017).
  7. Francis J. Ha, Joel P. Giblett, Nitesh Nerlekar, James D. Cameron, Ian T. Meredith, Nick E.J. West and Adam J. Brown, Optical Coherence Tomography Guided Percutaneous Coronary Intervention, *Heart, Lung and Circulation*, 10.1016/j.hlc.2017.07.003, 26, 12, (1267-1276), (2017).
  8. M. Siry and A. E. May, Selbstexpandierende Koronarstents Self-expanding coronary stents, *Der Kardiologe*, 10.1007/s12181-016-0108-y, 11, 1, (48-55), (2016).
  9. Rui Cruz Ferreira, Tiago Pereira-da-Silva, Lino Patrício, Hiram Bezerra and Marco Costa, Coronary optical coherence tomography: A practical overview of current clinical applications, *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 10.1016/j.repc.2015.09.016, 35, 2, (105-112), (2016).
  10. Rui Cruz Ferreira, Tiago Pereira-da-Silva, Lino Patrício, Hiram Bezerra and Marco Costa, Coronary optical coherence tomography: A practical overview of current clinical applications, *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 10.1016/j.repce.2015.09.010, 35, 2, (105-112), (2016).
  11. Andreas Synetos, Angelos Papanikolaou, Konstantinos Toutouzas, George Georgiopoulos, Antonis Karanasos, Maria Drakopoulou, George Latsios, Spyridon Papaioannou, Eleftherios Tsiamis and Dimitris Tousoulis, Metabolic syndrome predicts plaque rupture in patients with acute myocardial infarction. An optical coherence study, *International Journal of Cardiology*, 10.1016/j.ijcard.2016.02.006, 209, (139-141), (2016).
  12. Davide Piraino, Dario Buccheri and Giuseppe Andolina, Bioresorbable vascular scaffold implantation and scaffold edge dissection, to treat or not to treat? The dilemma clarified by optical coherence tomography, *International Journal of Cardiology*, 10.1016/j.ijcard.2016.03.163, 214, (398-399), (2016).
  13. Yoshiki Matsuo, Takashi Kubo and Takashi Akasaka, The use of optical coherence tomography in acute coronary syndrome, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 10.1586/14779072.2016.1145054, 14, 5, (649-657), (2016).
  14. T. Seidler, Koronarinterventionen Coronary interventions, *Der Internist*, 10.1007/s00108-016-0111-1, 57, 9, (832-843), (2016).

## a) ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Στόχος:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίπτωσης, των προγνωστικών παραγόντων και της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης των διαχωρισμών στα άκρα των ενδοπροθέσεων, που αναγνωρίζονται από την OCT μετά την εμφύτευση είτε απλής μεταλλικής ενδοπρόθεσης (BearMetalStent, BMS) είτε ενδοπροθέσεων που εκλύουν φάρμακο (Drug Eluting Stent, DES).

**Μέθοδοι και αποτελέσματα:** Μελετήθηκαν 152 ασθενείς (117 άνδρες και 35 γυναίκες) που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) λόγω οξέως στεφανιαίου συνδρόμου. Η OCT ανίχνευσε 61 διαχωρισμούς στα άκρα των stents (40,1%). Ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες των διαχωρισμών στα άκρα ήταν: η παρουσία εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST (STEMI) ( $p < 0.01$ , oddsratio 4.76, 95%CI 2,19-10,33), η μικρή διάμετρο αναφοράς του αυλού ( $p = 0,001$ , oddsratio 0,26, 95% CI 0,12-0,59) και το μικρότερο μήκος εμφυτεύσιμου stent ( $p = 0,004$ , oddsratio 0,90, 95% CI 0,85-0,96). Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάστημα 45 μηνών) 25 ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον ένα μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα. Η επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς με διαχωρισμό στα άκρα του stent με πάχος κρημνού μεγαλύτερο από 350 $\mu\text{m}$  σε σύγκριση με ασθενείς με λεπτότερο κρημνό ή χωρίς διαχωρισμό ( $p < 0,001$ ).

**Συμπεράσματα:** Η OCT συχνά ανιχνεύει διαχωρισμούς στα άκρα του stent που συνήθως σχετίζονται με την παρουσία STEMI και την τεχνική της PCI. Βαθύς τραυματισμός του τοιχώματος του αγγείου στα άκρα του stent με πάχος κρημνού μεγαλύτερο από 350 $\mu\text{m}$  επιφέρει αρνητική κλινική επίπτωση μακροπρόθεσμα.

### Λέξεις-κλειδιά

Οπτική συνεκτική τομογραφία, διαχωρισμός στα άκρα του stent, κλινική έκβαση, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

## **b) Abstract**

### **Aims**

The purpose of the present study was to assess the incidence, predictors and long term prognosis of stent edge dissections identified by (OCT) after the implantation of bare metal (BMS) and drug eluting stents (DES).

### **Methods and Results**

We studied 152 patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) because of an acute coronary syndrome. Edge dissections were found in 61 patients (40.1%). Independent predictors of edge dissections were: the presence of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) ( $p < 0.01$ , oddsratio 4.76, 95%CI 2,19-10,33), the small reference lumen diameter ( $p = 0,001$ , oddsratio 0,26, 95% CI 0,12-0,59) and the short stents implanted ( $p = 0,004$ , oddsratio 0,90, 95% CI 0,85-0,96). During a follow-up period of 45 months 25 patients presented with at least one major adverse cardiac event. Event free survival was significantly decreased in patients with edge dissection with a flap thickness  $>350\mu\text{m}$  compared to patients with thinner flap or without any dissection ( $p < 0,001$ )).

### **Conclusions**

OCT frequently detects edge dissections, usually related to STEMI presentation and to PCI technique. Deep vessel wall injury at stent edges with a dissection flap thickness more than  $350\mu\text{m}$  carries an adverse clinical impact on long-term clinical outcome

## I. Εισαγωγή

Οι μικροί διαχωρισμοί στα άκρα των ενδοπροθέσεων ανιχνεύονται συχνά από το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) μετά από εμφύτευση απλής μεταλλικής ενδοπρόθεσης (BMS) ή ενδοπρόθεσης που εκλύει φάρμακο(DES)(318, 369). Οι περισσότεροι από αυτούς τους υπολειμματικούς διαχωρισμούς δεν περιορίζουν τη ροή, είναι καλοήθεις και δεν χρειάζονται καμία στρατηγική αντιμετώπισης. Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι οι υπολειμματικοί διαχωρισμοί σε βλάβες μετά την εμφύτευση DES μπορεί να έχουν σημαντικό αρνητικό κλινικό αντίκτυπο και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με πρόσθετες ενδοπροθέσεις( 335). Επιπλέον, το IVUS μπορεί να εντοπίσει διαχωρισμούς που δεν περιορίζουν τη ροή (που μπορεί όμως να είναι επιρρεπείς σε οξεία απόφραξη) και συμβαίνουν μετά από μια κατά τα άλλα επιτυχημένη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI)(370). Πράγματι, εξακολουθεί να υπάρχει διαμάχη ως προς το εάν αυτοί οι δευτερεύοντες διαχωρισμοί στα άκρα των ενδοπροθέσεων μπορούν να αφεθούν χωρίς θεραπεία ή όχι. Ένα νέο εργαλείο που θα μπορούσε να ανιχνεύσει συγκεκριμένα μορφομετρικά χαρακτηριστικά των διαχωρισμών στα άκρα του stent επηρεάζοντας την κλινική έκβαση, θα προσέθετε πολύτιμες πληροφορίες στη διαδικασία λήψης αποφάσεων σχετικά με την ανάγκη τοποθέτησης πρόσθετου stent. Η οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) είναι σχετικά νέα ενδοαγγειακή μέθοδος απεικόνισης που μπορεί να παρέχει εικόνες υψηλής ανάλυσης της στεφανιαίας αρτηρίας, περίπου 10 φορές υψηλότερη από το IVUS (371). Επιπλέον, έχει προταθεί ότι αυτή η τεχνική μπορεί να αξιολογήσει με μεγάλη ακρίβεια το αγγειακό τραύμα μετά την εμφύτευση του stent (372). Η απεικόνιση της OCT παρέχει λεπτομερή χαρακτηριστικά του αγγειακού τραύματος στα άκρα του stent αμέσως μετά την εμφύτευση αυτού και μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση των διαχωρισμών με δυσμενή πρόγνωση

### 1) Σκοπός της παρούσας μελέτης

Είναι :

- 1) η ακριβής περιγραφή συγκεκριμένων μορφομετρικών παραμέτρων των διαχωρισμών στα άκρα του stent μετά από εμφύτευση BMS ή DES χρησιμοποιώντας την OCT
- 2) ο προσδιορισμός των προγνωστικών δεικτών των διαχωρισμών στα άκρα των ενδοπροθέσεων και
- 3) η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης αυτών των διαχωρισμών.



## 2) Μέθοδος

### i) Υπό μελέτη πληθυσμός

Από τον Ιανουάριο 2009 έως τον Δεκέμβριο 2014 εισήχθησαν προοπτικά στη μελέτη 219 ασθενείς από το Γ.Κ. Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιά καθώς και το Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη αποτελούσαν η παρουσία οξέως στεφανιαίου συνδρόμου και η ύπαρξη μίας αγγειογραφικά ανιχνεύσιμης ενόχου βλάβης σε γηγενή στεφανιαία αρτηρία. Η ένοχος βλάβη για κάθε ασθενή καθορίζονταν από τη συνεκτίμηση της στεφανιογραφίας, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και του υπερηχοκαρδιογραφήματος. Όλα τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν προοπτικά. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας των Νοσοκομείων και όλοι οι ασθενείς παρέιχαν γραπτές πληροφορίες συγκατάθεσης πριν από τη συμμετοχή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης αναφέρονται στον Πίνακα 1

### ii) Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

αποτελούσαν: η στεφανιαία νόσος στελέχους, οι επαναστενωτικές βλάβες, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η γνωστή μυοκαρδιοπάθεια, η αιμοδυναμικά σημαντική βαλβιδοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη > 1,5 mg / dl), πρωτογενής διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, και τέλος τα εξαιρετικά ελικοειδή ή βαριά ασβεστοποιημένα αγγεία. Ασθενείς με σταθερή στηθάγχη δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη προκειμένου να υπάρξει μια ομοιογενής ομάδα μελέτης όσον αφορά τα κλινικά αποτελέσματα (373)

### iii) Ορισμοί

Ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Acute Coronary Syndrome, ΟΣΣ) ορίστηκε το έμφραγμα μυοκαρδίου με ανόσπασση του ST (STEMI), το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσπασση του ST (NSTEMI) και η ασταθής στηθάγχη (Unstable Angina, UA) (4). Ως μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACE) ορίστηκαν ο θάνατος καρδιακής αιτιολογίας, η επαναιμάτωση του αγγείου στόχου και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ως θάνατος καρδιακής αιτιολογίας θεωρείται οποιοσδήποτε θάνατος, εκτός εάν τεκμηριώνεται διαφορετικά. Επαναγγείωση του αγγείου στόχου ορίζεται οποιαδήποτε επαναλαμβανόμενη PCI του αγγείου στόχου ή χειρουργική παράκαμψη του αγγείου στόχου. Η παρουσία εμφράγματος του μυοκαρδίου καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια ESC / ACCF / AHA / WHF για τον επαναπροσδιορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for redefinition of myocardial infarction) (4). Η θρόμβωση του stent ταξινομήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Κοινοπραξίας Ακαδημαϊκών Ερευνών (Academic Research Consortium criteria) (375).

#### **iv) Καταγραφή ιστορικού**

Πλήρες ατομικό ιστορικό κατεγράφη για όλους τους ασθενείς. Αυτό περιελάμβανε:

- δημογραφικά στοιχεία (ονοματεπώνυμο ασθενούς, ημερομηνία γέννησης, στοιχεία επικοινωνίας, νοσοκομείο, αριθμός φακέλου, υπεύθυνος ιατρός, τύπος στεφανιαίου συνδρόμου κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, υπεύθυνο αγγείο) προδιαθεσικοί παράγοντες (υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες, θετικό κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, νεφρική ανεπάρκεια, προηγηθέντα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια)
- καρδιολογικό ιστορικό (παλαιό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ημερομηνία και τύπος επαναιμάτωσης, τύπος προϋπάρχοντος stent, υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας)
- φάρμακα (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, κουμαρινικά αντιπηκτικά, υπολιπιδαιμικά, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, β-αναστολείς).

Την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο, ο έλεγχος των ασθενών περιελάμβανε: κλινική εξέταση, αιμοληψία για προσδιορισμό βιοχημικών δεικτών, ηλεκτροκαρδιογραφικό και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και ακολούθως στεφανιογραφικό έλεγχο και μελέτη με οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT). Η παρακολούθηση των ασθενών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο έγινε σε 3 φάσεις:

1. Έξι (6) μήνες μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (follow up , FU)
2. Δώδεκα (12) μήνες μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (follow up , FU)
3. Μετά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο η παρακολούθηση γινόταν τηλεφωνικά ανά εξάμηνο.

Η παρακολούθηση περιελάμβανε: κλινική εξέταση ηλεκτροκαρδιογραφικό και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Όσοι εμφάνισαν κλινική ή εργαστηριακή ένδειξη επανελέγχθηκαν με στεφανιογραφία.

#### **v) Μέθοδος Στεφανιογραφίας**

Η στεφανιαία αγγειογραφία και η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση έγιναν με την τυπική τεχνική μέσω της μηριαίας αρτηρίας. Το μέγεθος του stent και το μήκος επιλέχθηκαν για να καλύψουν πλήρως το στενωμένο τμήμα του αγγείου. Η απόφαση να εμφυτευτεί DES ή BMS ήταν στη διακριτική ευχέρεια του χειριστή καθώς και η διαχείριση των υπολειμματικών διαχωρισμών στα άκρα του stent, που ανιχνεύονταν με την αγγειογραφία σύμφωνα με τα κριτήρια του National Heart Lung and Blood Institute (374). Οι χειριστές

είχαν άγνοια για τα ευρήματα της OCT. Η στεφανιογραφία διενεργήθηκε βάση της καθιερωμένης τεχνικής. Μετά από τοπική αναισθησία τοποθετήθηκε μηριαίο θηκάρι μεγέθους τουλάχιστον 6F σύμφωνα με την τεχνική Seldinger. Σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε μη ιοντικός ισοοσμωτικός παράγοντας αντίθεσης. Πριν την λήψη οποιασδήποτε αγγειογραφικής εικόνας έγινε χορήγηση νιτροδών. Η λήψη εικόνων με τη μέθοδο της OCT πραγματοποιήθηκε μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση 100-200 μg νιτρογλυκερίνης. Στη συνέχεια ένας καθετήρας OCT (LightLab Imaging, USA) προωθήθηκε πέραν του περιφερικού άκρου της «ενόχου» βλάβης. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική συνεχούς έκχυσης σκιαγραφικού (μη αποφρακτική) για την λήψη των απεικονίσεων.

#### **vi) ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

Ο τύπος του διαχωρισμού κατηγοριοποιήθηκε με βάση την National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)(374) ταξινόμηση δηλαδή A: μικρή ακτινοδιαπερατή περιοχή μέσα στον αυλό του αγγείου, B: γραμμοειδής μη εμμένουσα εξαγγείωση σκιαγραφικού, C: εξωαυλική, εμμένουσα εξαγγείωση σκιαγραφικού, D: σπειροειδές έλλειμμα πλήρωσης, E: εμμένον αυλικό έλλειμμα πλήρωσης με μειωμένη προς τα πρόσω ροή, F: έλλειμμα πλήρωσης με συνοδό ολική απόφραξη (374). Οι διαχωρισμοί κατηγορίας από C έως F αντιμετωπίστηκαν από τον θεράποντα επεμβατικό καρδιολόγο άμεσα κατά την κρίση του. Ο θεράπων επεμβατικός καρδιολόγος δεν γνώριζε τα αποτελέσματα της μελέτης της βλάβης με OCT πριν και μετά την εμφύτευση του stent και οι αποφάσεις του βασιζόνταν στην αγγειογραφική εικόνα και μόνο

## **II. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΜΩΝ ΜΕΣΩ ΟΠΤΙΚΗΣ ΣΥΝΕΚΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (OCT)**

### **i) Απεικόνιση OCT**

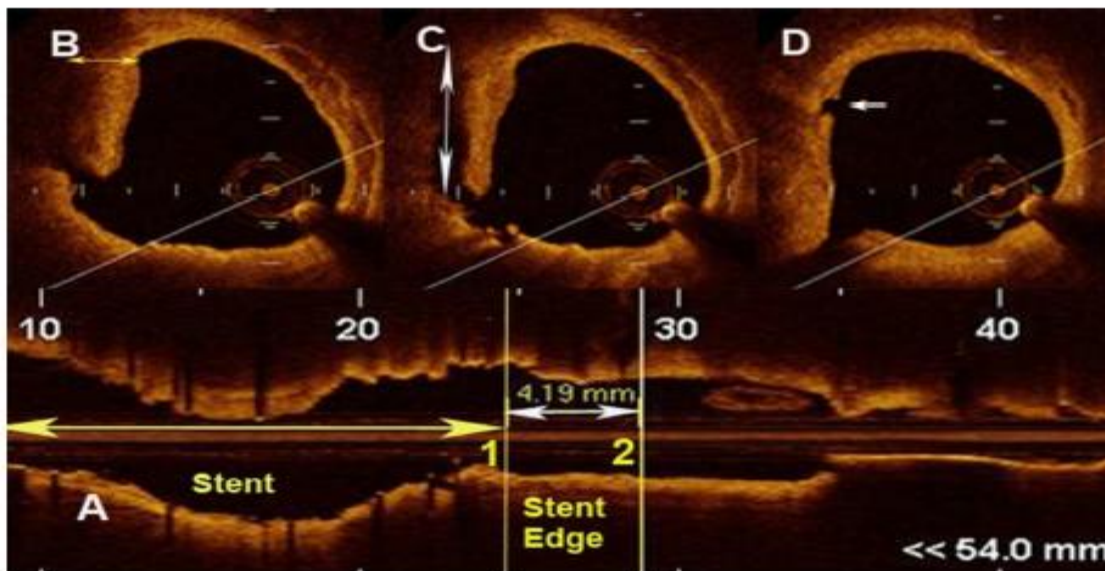
Η απεικόνιση με την OCT πραγματοποιήθηκε μετά από επιτυχή εμφύτευση stent χρησιμοποιώντας 2 διαφορετικά συστήματα: πεδίου χρόνου (Time-domainM2 Cardiology Imaging System, LightLab Imaging Inc, Westford, Massachusetts) ή σύστημα απεικόνισης πεδίου συχνοτήτων (Frequency-domainC7, St. JudeMedical, USA). Με το σύστημα M2 με τη χρήση μιας αυτόματης συσκευής απόσυρσης του καθετήρα του OCT, αυτός αποσύρονταν με ταχύτητα 3mm/sec, ενώ το αίμα από το αγγείο απομακρύνονταν με ταυτόχρονη συνεχή έγχυση του παράγοντα αντίθεσης διαμέσου του οδηγού καθετήρα. Οι απεικονίσεις του OCT ελήφθησαν στα 15 frames/sec,

ψηφιοποιήθηκαν και αναλύθηκαν με την κονσόλα M2CVOCT. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και μετά την εμφύτευση των stent. Στο σύστημα C7, ένας καθετήρας απεικόνισης OCT 2.7F (Dragonfly, St. Jude Medical) προωθήθηκε τουλάχιστον 10 χιλιοστά πέραν του stent και η αυτοματοποιημένη απόσυρση πραγματοποιήθηκε με ταχύτητα 20 mm / sec ενώ η το αίμα απομακρύνθηκε με τη συνεχή έγχυση παράγοντα ισοσμωτικής αντίθεσης (Iodixanol 370, VisipaqueGE, HealthCare, Ιρλανδία) μέσω του οδηγού καθετήρα. Όλες οι εικόνες αποθηκεύτηκαν ψηφιακά και αναλύθηκαν εκτός σύνδεσης από την OCT.

## ii) Ανάλυση και μετρήσεις απεικόνισης OCT

Η ανάλυση των εικόνων OCT πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδα Εργασίας της ενδοαγγειακής οπτικής συνεκτικής τομογραφίας (International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography studies (290) Όλες οι εικόνες OCT αναλύθηκαν από 2 ανεξάρτητους ειδικούς αναλυτές (Κ. Β. και Ε. Σ.) οι οποίοι δεν γνώριζαν τα αγγειογραφικά αποτελέσματα. Οι μετρήσεις στην ομάδα εμπειρογνομώνων συγκρίθηκαν για να προσδιοριστεί η μεταβλητότητα μεταξύ παρατηρητών. Χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένο λογισμικό ανίχνευσης περιγράμματος (λογισμικό συστήματος OCT, St. Jude Medical) οι τομές των stent και αυλού μετρήθηκαν κάθε 0,2mm (κάθε καρτέ) εντός του stent και 10 mm εγγύς και άπω του stent. Μετρήσεις του εγγύς και άπω αυλού αναφοράς περιλάμβανε τη μεγαλύτερη περιοχή αυλού έξω από το stent. Ελάχιστη περιοχή του stent ορίζεται ως η μικρότερη περιοχή μέσα στο stent και κατά μήκος αυτού. Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της υπέρ-διάτασης του άκρου του stent σε ποσοστό διαχωρισμού, ορίσαμε την υπερδιάταση στο εγγύς και άπω άκρο ως το λόγο της επιφάνεια εγκάρσιας διατομής του stent προς την επιφάνεια αναφοράς του αυλού > 1,1 στο εγγύς και άπω άκρο αντίστοιχα. Ο διαχωρισμός στα άκρα του stent ορίστηκε ως λύση της συνέχειας του τοιχώματος του αγγείου σε απόσταση έως 5mm από τα άκρα του stent με ορατό κρημνό. Σε κάθε stent διακρίθηκαν τρία τμήματα εγγύς άκρο, άπω άκρο και σώμα. Ως εγγύς άκρο του stent ορίστηκε το τμήμα από το εγγύς άκρο του stent μέχρι και 5 mm προς τα έσω, αντίστοιχο τμήμα ορίστηκε και για το άπω άκρο αυτού, ενώ ως σώμα του stent ορίστηκε το υπόλοιπο τμήμα του. Μετρήθηκαν η παρουσία διαχωρισμού στα άκρα, το μήκος του διαχωρισμού, η παρουσία θρόμβου τόσο στα άκρα όσο και στο σώμα του stent, καθώς και η παρουσία διαχωρισμού μέσα στο stent. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από δυο ανεξαρτήτους ερευνητές για να αξιολογηθεί η

επαναληψιμότητα της μεθόδου. Τα μορφομετρικά χαρακτηριστικά κάθε διαχωρισμού μετρήθηκαν για να εκτιμηθεί το μέγεθος των διαχωρισμών. Η επιμήκης επέκταση του διαχωρισμού κατά μήκος του αγγείου μετρήθηκε στον επιμήκη άξονα (Εικόνα53). Η περιφερική επέκταση του διαχωρισμού μετρήθηκε στην εγκάρσια διατομή ως το μέγιστο μήκος του κρημού του διαχωρισμού από την άκρη του έως το σημείο επαφής με το τοίχωμα του αγγείου (Εικόνα54). Το μέγιστο πάχος του κρημού επίσης μετρήθηκε στις εικόνες εγκάρσιας διατομής στην εικόνα με το μέγιστο πάχος του κρημού(Εικόνα 49). Όταν υπήρχε διαχωρισμός και στα δύο άκρα της ενδοπρόθεσης, μετρήθηκε το μέγιστο μήκος διαχωρισμού και ο μεγαλύτερος κρημνός

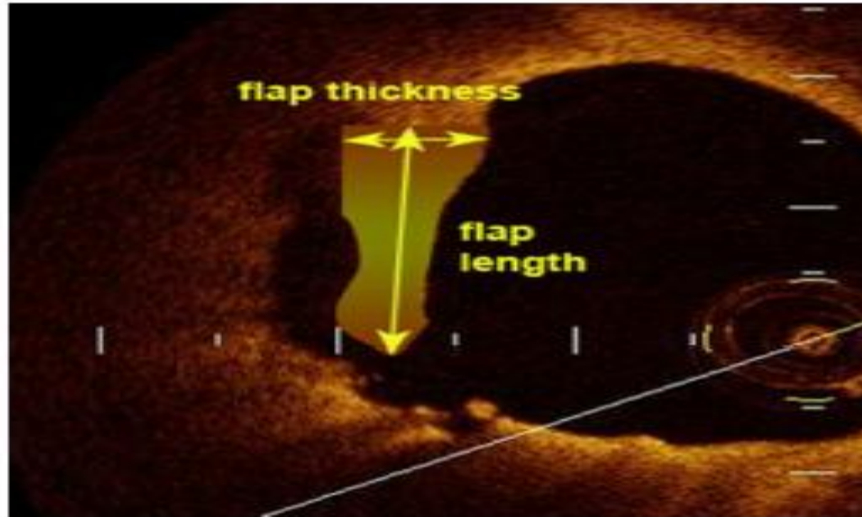


**Εικόνα53.** OCT images of stent edge dissection Παράδειγμα ασθενούς με εγγύς διαχωρισμό. Α. Διαμήκης όψη της εικόνας του ΥΧΕ. το κίτρινο διπλό βέλος υποδεικνύει την περιοχή του stent και το λευκό διπλό βέλος υποδεικνύει τον διαχωρισμό. Οι γραμμές 1 και 2 δείχνουν τη διαμήκη επέκταση του διαχωρισμού (μήκους 4,19 mm). Β. Εικόνα OCT που αντιστοιχεί στη γραμμή 1 στο διαμήκη άξονα. Το κίτρινο διπλό βέλος δείχνει το παχύτερο τμήμα του κρημού όπου έγινε η μέτρηση. (Πάχους 0,51 mm) C. OCT εικόνα που δείχνει το καρέ με το μεγαλύτερο κρημό σε μήκος, όπου και πραγματοποιήθηκε μέτρηση (μήκους 1,65mm) D. Εικόνα OCT που αντιστοιχεί στη γραμμή 2 στο διαμήκη άξονα. Το λευκό βέλος δείχνει κοιλότητα στο τοίχωμα του αγγείου που αντιπροσωπεύει το τέλος του διαχωρισμού

### III. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το SPSS version 16.0 software (SPSS, Chicago, Illinois). Οι συνεχόμενες μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  SD), ενώ οι μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως ενδιάμεση με διατεταρτημοριακό εύρος. Η

σύγκριση των συνεχόμενων μεταβλητών με κανονική κατανομή έγινε με τη δοκιμασία t-test, ενώ οι μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή αναλύθηκαν με τη δοκιμασία Mann – Whitney U-test. Τα ποσοστιαία μεγέθη χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν κατηγορικά δεδομένα.



**Εικόνα54.** Schematic illustration of the measurements of the dissection flap thickness and length, on cross-sectional image view. Το οριζόντιο βέλος δείχνει το παχύτερο τμήμα του κρημνού, όπου μετρήθηκε. Το κάθετο βέλος δείχνει το μήκος του κρημνού.

Για αυτά τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία chi-square Pearson exact test. Χρησιμοποιήθηκε η πολυπαραγοντική ανάλυση για να προσδιορίσει προγνωστικούς παράγοντες για διαχωρισμό στα άκρα του stent. Έγινε πρώτα η μονοπαραγοντική ανάλυση και όλες οι μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές εντάχθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Η Receiver Operating Characteristic (ROC) ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της διαγνωστικής ικανότητας του πάχους του κρημνού να διακρίνει τον πληθυσμό με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα από τον πληθυσμό χωρίς συμβάματα. Η συχνότητα των συμβαμάτων εκτιμήθηκε με τις καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier και συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία long-ranktests. Τιμές με  $p < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.( 12)

#### IV. Αποτελέσματα

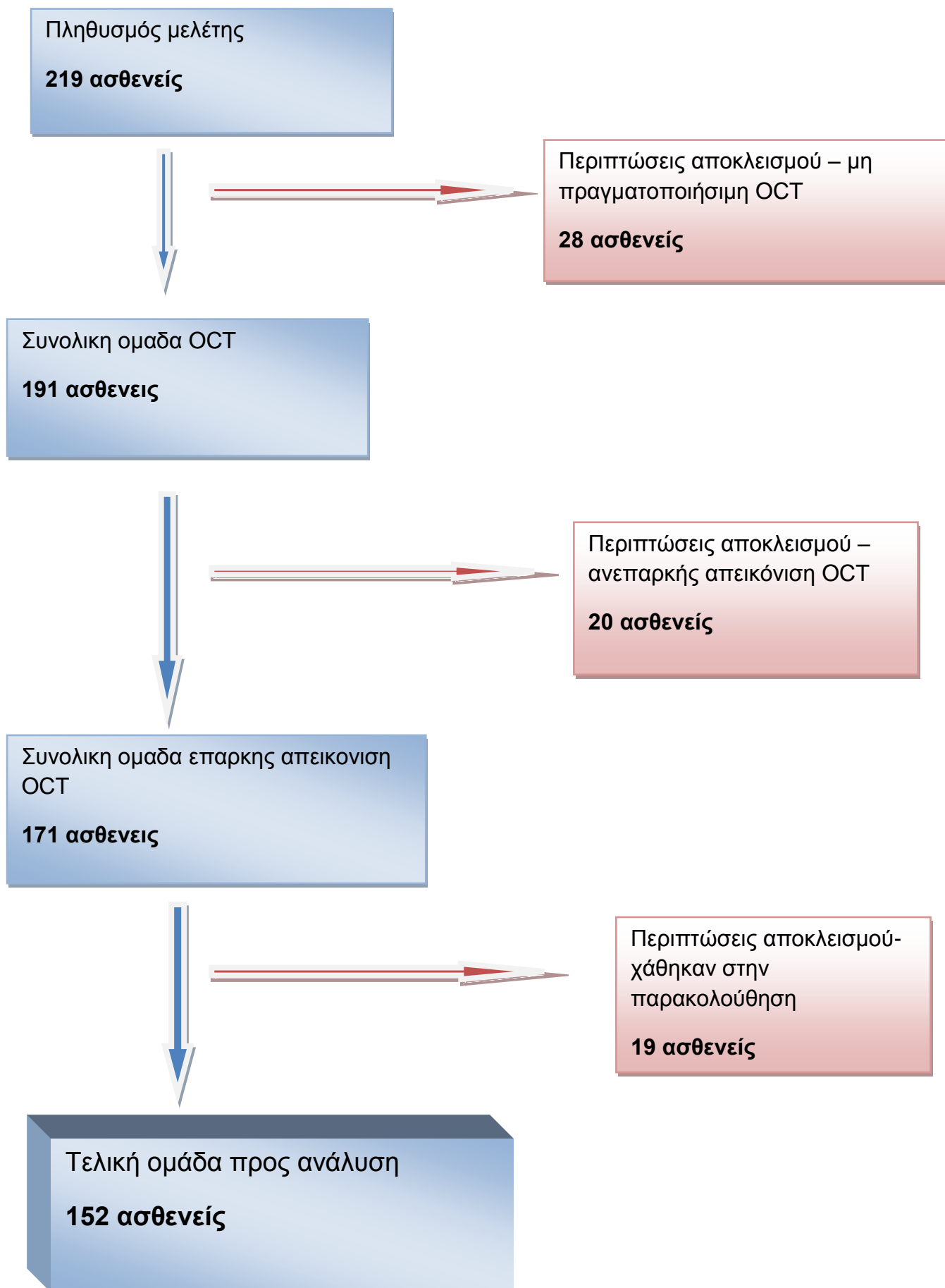
Από τους 219 ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη (Σχήμα 2) αποκλείστηκαν 28 ασθενείς λόγω αδυναμίας πραγματοποίησης της OCT απεικόνισης είτε γιατί δεν συμφώνησε ο ασθενής είτε γιατί δεν επέτρεψε η ανατομία της βλάβης, 19 ασθενείς

χάθηκαν στην παρακολούθηση και 20 ασθενείς είχαν ανεπαρκείς για ανάλυση OCT εικόνες. Τελικά στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 152 ασθενείς (117 άνδρες και 35 γυναίκες) οι οποίοι χωρίστηκαν σε δυο ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι διαχωρισμού στα άκρα του stent. Στους 152 συνολικά ασθενείς μελετήθηκαν 152 βλάβες και 168 stents (71 BMS και 81 DES). Σε 16 ασθενείς εμφυτεύτηκε και δεύτερο stent πριν τη λήψη εικόνων με την OCT εξαιτίας της παρουσίας σημαντικού αγγειογραφικού διαχωρισμού (με βάση τη γνώμη του θεράποντος επεμβατικού καρδιολόγου). Η OCT ανίχνευσε 61 διαχωρισμούς στα άκρα των stents (40,1%), 18 από τους 61 (29,5%) εντοπίζονταν στο εγγύς άκρο, ενώ οι υπόλοιποι 43 (70,5%) εντοπίζονταν στο άπω άκρο του stent. Πέντε μόνο ασθενείς εμφάνισαν διαχωρισμό τόσο στο εγγύς όσο και άπω άκρο του stent. Τα βασικά κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι διαχωρισμού στα άκρα του stent φαίνονται στον πίνακα 1. Ο πληθυσμός με διαχωρισμό στα άκρα του stent έναντι του πληθυσμού χωρίς διαχωρισμό είχε επέμβασης: 1) μεγαλύτερη επίπτωση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάρσπαση του ST (STEMI), 2) μεγαλύτερη επίπτωση πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου 3) συχνότερη παρουσία μικρού μεγέθους ένοχης αρτηρίας (αφορά το reference lumen diameter, RLD), και 4) βαρύτερη στένωση. Τα δεδομένα της διαδερμικής παρέμβασης και της OCT φαίνονται στον πίνακα 2. Η ομάδα με διαχωρισμό στα άκρα του stent εμφάνισε: μικρότερα ένοχα αγγεία (αναφορικά με τη reference lumen area, RLA), μεγαλύτερη χρήση BMS, υπερδιάταση του stent (stent oversizing) ενώ τα εμφυτευμένα stents ήταν μικρότερα σε μήκος και με μικρότερη τελική επιφάνεια σε σύγκριση με την άλλη ομάδα. Όπως αναμενόταν η υπερδιάταση του stent ήταν επικρατέστερη σε ασθενείς με μικρότερο ένοχο αγγείο ( $RLA < 7,5 \text{ mm}^2$ ) έναντι των ασθενών με μεγαλύτερου μεγέθους ένοχα αγγεία ( $RLA \geq 7,5 \text{ mm}^2$ ) (stent oversizing : 68,0% έναντι 32,6% αντίστοιχα,  $p < 0,001$ ). Τα υπόλοιπα αγγειογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και τα χαρακτηριστικά της διαδερμικής παρέμβασης και της OCT απεικόνισης δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δυο ομάδες. Η ανάλυση των προγνωστικών παραγόντων του διαχωρισμού στα άκρα του stent φαίνεται στον πίνακα 3.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση (πίνακας 4) ανέδειξε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες του διαχωρισμού στα άκρα του stent

1. την παρουσία STEMI,
2. τα μικρά σε διάμετρο αγγεία και
3. την εμφύτευση BMS

## ΣΧΗΜΑ 2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ





## 1)Κλινική έκβαση ασθενών

Όλες οι διαδερμικές επεμβάσεις των στεφανιαίων αγγείων πραγματοποιήθηκαν επιτυχώς και όλοι οι ασθενείς πλην ενός εξήλθαν χωρίς να παρουσιάσουν σοβαρές επιπλοκές. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (διάστημα 45 μηνών) 25 ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον 1 μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα. Ένας ασθενής παρουσίασε οξεία θρόμβωση του stent, ένας όψιμη θρόμβωση και τρεις πολύ όψιμη θρόμβωση του stent. Είκοσι τρεις ασθενείς παρουσίασαν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (5 ασθενείς με STEMI και 18 με non-STEMI) σε μυοκαρδιακή περιοχή που αρδεύονταν από το αγγείο στόχο της προηγούμενης διαδερμικής παρέμβασης. Είκοσι ένας ασθενείς υποβλήθηκαν σε νέα επέμβαση επαναιμάτωσης της ενόχου βλάβης εκ των οποίων οι 20 ασθενείς παρουσίαζαν επαναστένωση. Ο πίνακας 5 παρουσιάζει τα ευρήματα του OCT στους ασθενείς με MACE έναντι αυτών χωρίς MACE κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις του OCT αναφορικά με την επιφάνεια του αυλού του αγγείου, την επιφάνεια διατομής του stent, την ελάχιστη επιφάνεια του stent, την υπερδιάταση του stent ή την παρουσία διαχωρισμού στα άκρα του stent. Εντούτοις, όταν υπήρχε διαχωρισμός, το πάχος του κρημονού ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των ασθενών με MACE έναντι των ασθενών χωρίς MACE(Πίνακας 6). Στον πίνακα 7 παρουσιάζεται το ποσοστό των MACE στους ασθενείς με διαχωρισμό στα άκρα του stent και με πάχος κρημονού >350μm σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς διαχωρισμό ή με μικρότερο πάχος κρημονού. Η ROC ανάλυση (Διάγραμμα 1) έδειξε ότι πάχος κρημονού διαχωρισμού>350μm αποτελεί την καλύτερη τιμή κριτήριο για την πρόβλεψη των MACE (area under the curve=0.85, %CI 0.76-0.95, p<0.001). Επιπλέον, η επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με πάχος κρημονού διαχωρισμού >350μm έναντι αυτών με μικρότερο πάχος κρημονού διαχωρισμού ή καθόλου διαχωρισμό (p<0.001, Διάγραμμα 2).

## 2) Συζήτηση

Τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι τα εξής: 1) Συχνά ανιχνεύονται διαχωρισμοί στα άκρα του stent από την OCT μετά την εμφύτευση αυτού 2) Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των διαχωρισμών αυτών είναι η παρουσία STEMI, η μικρή διάμετρος αυλού αναφοράς του ενόχου αγγείου, και η εμφύτευση μικρού μήκους stent 3) Διαχωρισμοί στα άκρα του stent με πάχος κρημονού πάνω από 350μm συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση.

### **3) Συχνότητα εμφάνισης και οι προγνωστικοί δείκτες των διαχωρισμών στα άκρα των ενδοπροθέσεων**

Το υψηλό ποσοστό (40,1%) των διαχωρισμών στα άκρα των ενδοπροθέσεων που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη είναι σύμφωνο με προηγούμενα δεδομένα της OCT που εντοπίζουν διαχωρισμούς στο 26-40% των ασθενών μετά την εμφύτευση του stent (377-379, 319). Μόνο 19 από τους 61 (31%) διαχωρισμούς ανιχνεύθηκαν με την αγγειογραφία. Ειδικά διαχωρισμοί στο άπω άκρο του stent παρατηρήθηκε ότι είχαν διπλάσια πιθανότητα να αναγνωριστούν αγγειογραφικά σε σύγκριση με τους διαχωρισμούς στο εγγύς άκρο των ενδοπροθέσεων (70,5% έναντι 29,5%), επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα από πρόσφατες μελέτες αγγειογραφίας (335) και OCT (378,319). Οι διαχωρισμοί στα άκρα του stent ήταν πιο συχνοί σε ασθενείς με STEMI σε σύγκριση με ασθενείς με non- STEMI ή ασταθή στηθάγχη. Πρόσφατα, οι Chamie et al.(319) διαπίστωσαν ότι όταν ένα stent τοποθετείται πάνω σε ένα νοσηρό τμήμα αγγείου, οι πιθανότητες να δημιουργηθεί διαχωρισμός στα άκρα είναι 6 φορές υψηλότερη από ό, τι σε ένα υγιές τμήμα αγγείου. Η υψηλή επίπτωση των διαχωρισμών που βρέθηκε σε ασθενείς με STEMI στην παρούσα μελέτη μπορεί να οφείλεται σε ατελή κάλυψη της ένοχου βλάβης (geographic miss phenomenon) που συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς με STEMI (380, 381). Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν αναφερθεί από μελέτες με IVUS υπογραμμίζοντας ότι η τεχνική της PCI θα έπρεπε ελαχιστοποιήσει την απώλεια αυτή για να βελτιώσει τα αποτελέσματα της(382-384). Στην παρούσα μελέτη, η μεγαλύτερη συχνότητα των stent με μικρό μήκος πιθανότατα αντανάκλα και το προαναφερθέν φαινόμενο του geographic miss. Τέλος, η συχνότερη παρουσία των διαχωρισμών στα άκρα σε αγγεία με μικρή διάμετρο αναφοράς του αυλού είναι το αποτέλεσμα της αγγειακής υπερέκπτυξης που διαπιστώσαμε ότι συμβαίνει συχνότερα στα αγγεία μικρού μεγέθους.

### **4) Διαχωρισμοί στα άκρα και πρόγνωση**

Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με διαχωρισμούς στα άκρα του stent με πάχος κρημού μεγαλύτερο από 350μm είχαν σημαντικά μειωμένη επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς με λεπτότερο κρημό διαχωρισμού ή χωρίς διαχωρισμό. Είναι ενδιαφέρον ότι η επιμήκης επέκταση του διαχωρισμού ή το μήκος του κρημού δεν βρέθηκε να επηρεάζουν την πρόγνωση. Ένας παχύς κρημνός διαχωρισμού μεγαλύτερος από 350μm αντιπροσωπεύει βαθύ τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος στα άκρα του stent που μπορεί να οδηγήσει σε επαναστένωση και / ή θρόμβωση (385, 386). Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με προηγούμενα ιστοπαθολογικά δεδομένα γεγονός που υποδηλώνει ότι ο υπερβολικός τραυματισμός του αρτηριακού τοιχώματος οδηγεί σε

μεγαλύτερη ανάπτυξη νεοιστού προάγοντας την επαναστένωση και τη θρόμβωση (387, 388). Εικάζουμε ότι το πάχος του κρημού αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον βαθμό της βλάβης του μέσου χιτώνα σε σύγκριση με την κατά μήκος επέκταση του διαχωρισμού ή του μήκους του κρημού και επηρεάζει την πρόγνωση. Επιπλέον, μελέτες με IVUS (370,383) υποστηρίζουν τα αποτελέσματά μας αναφέροντας ότι μη αποφρακτικοί σημαντικοί διαχωρισμοί στα άκρα του stent (π.χ. διαχωρισμοί που επεκτείνονται πέραν του μέσου χιτώνα) σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση. Ο Prati et al. (326) χρησιμοποιώντας ένα αυθαίρετο κριτήριο όπως το πάχος του κρημού > 0.20mm για την εμφύτευση πρόσθετης ενδοπρόθεσης στις άκρες του προηγουμένως εμφυτευμένου stent, έδειξε βελτιωμένη έκβαση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI με καθοδήγηση OCT έναντι της αγγειογραφικής καθοδήγησης. Πρόσφατα, οι Chamie et al. (319) πρότειναν ότι μικροί διαχωρισμοί στα άκρα του stent που ανιχνεύονται με την OCT (επιφανειακοί διαχωρισμοί, με βάθος που περιορίζεται στον έσω χιτώνα) έχουν καλοήγη πορεία. Εντούτοις η μελέτη αυτή δεν ήταν σχεδιασμένη να ανιχνεύσει συγκεκριμένα κριτήρια για τη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με το ποιος διαχωρισμός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται. Στην παρούσα μελέτη, 23 ασθενείς παρουσίασαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε περιοχή μυοκαρδίου που αρδεύεται από το αγγείο στόχο, αν και μόνο 5 ασθενείς είχαν θρόμβωση του stent. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συμβατά με την προηγούμενη PCI μελέτη (389) που έδειξε χαμηλό ποσοστό θρόμβωσης stent <1% ανά έτος ενώ η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου βρέθηκε να είναι πολύ υψηλότερη (4.23-8,7% στο πρώτο έτος). Φαίνεται ότι το σχετικά υψηλό ποσοστό οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου που βρήκαμε στην παρούσα μελέτη, προκλήθηκε από επαναστένωση η οποία δεν είναι καλοήγη αλλά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και θάνατο(389,390).

## 5) Περιορισμοί

Υπάρχουν μερικοί περιορισμοί στη μελέτη μας. Πρώτον, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό. Μια μελέτη μεγάλης κλίμακας θα επιβεβαιώσει την προγνωστική αξία της ανίχνευσης διαχωρισμών στα άκρα του stent όπως ανιχνεύονται από την OCT. Δεύτερον, μερικές εικόνες OCT με κακή ποιότητα που οφείλεται σε ανεπαρκή έκπλυση του αίματος (κυρίως αποκτηθείσες με το σύστημα M2 OCT πρώτης γενιάς) εξαιρέθηκαν από την ανάλυση και αυτό μπορεί να έχει εισαγάγει μια προκατάληψη επιλογής. Τέλος, υπάρχει ένας τρίτος πιθανός περιορισμός η απουσία διαδοχικών απεικονίσεων OCT που θα μπορούσαν να επιτρέψουν την εκτίμηση της φυσικής ιστορία των διαχωρισμών.

## **V. Συμπεράσματα**

Η απεικόνιση OCT συχνά ανιχνεύει διαχωρισμούς στα άκρα του stent. Οι διαχωρισμοί συμβαίνουν συχνότερα σε ασθενείς με STEMI και σχετίζονται με την τεχνική της PCI. Βαθύς τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος στις άκρες των ενδοπροθέσεων με πάχος κρημού μεγαλύτερο από 350μm συσχετίζεται με δυσμενή κλινική έκβαση σε μακροχρόνια παρακολούθηση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με και χωρίς διαχωρισμό στα άκρα του stent**

	<b>Dissection group n=61</b>	<b>Non-dissection group n=91</b>	<b>p value</b>
Ηλικία	59,8±12,8	62,5±12,4	0,20
Αντρικό φύλο (%)	44(72,1)	73 (80,2)	0,24
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	25(41,0)	37 (40,7)	0,96
Υπέρταση (%)	38(62,3)	66 (72,5)	0,18
Δισλιπιδαιμία (%)	41 (67,2)	68 (74,7)	0,31
Κάπνισμα (%)	34(55,7)	44 (48,4)	0,37
Ιστορικό εμφράγματος n, (%)	8(14,0)	17(18,7)	0,46
Προηγούμενη PCI n, (%)	19(31,1)	31 (34,1)	0,70
STEMI n, (%)	27 (44,3)	13 (14,3)	<b>0,0001</b>
LAD (%)	26(42,6)	45(49,5)	0,07
CX (%)	22(36,1)	18(19,8)	0,07
RCA (%)	13(21,3)	28(30,8)	0,07
Πολυαγγειακή νόσος (%)	41 (71,9)	42 (48,3)	<b>0,005</b>
Τύπος βλάβης B – C (%)	45 (73,8)	59 (71,1)	0,19
Διάμετρος αγγείου, (RLD) mm	3,0±0,3	3,3±0,5	<b>0,006</b>
% βαρύτητα στένωσης	75,1±12,5	71,8±12,6	<b>0,01</b>
Μήκος βλάβης, mm	14,2±5,0	15,5±7,0	0,2

Οι τιμές παρουσιάζονται ως mean±SD, PCI= percutaneous coronary intervention, STEMI= έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανόσπηση του ST, LAD= πρόσθιος κατιόντας, CX =περισπωμένη, RCA=δεξιά στεφανιαία αρτηρία

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2** χαρακτηριστικά διαδερμικής παρέμβασης και OCT σε ασθενείς με και χωρίς διαχωρισμό στα άκρα του stent.

	Dissection group, n=61	Non-dissection group, n=91	p value
Εμφύτευση DES n, (%)	24 (39,3)	57 (62,6)	<b>0,005</b>
Αριθμός ασθενών με >1stent	4(6,6)	12(13,2)	0,19
Διάμετρος Stent, mm	3,0±0,4	3,1±0,4	0,09
Μήκος Stent, mm	18,0±3,5	21,2±7,3	<b>0,02</b>
Επιφάνεια αγγείου (RLA) ,mm <sup>2</sup>	6,6±2,1	7,7±2,5	<b>0,01</b>
Atm (stent)	16,7±1,1	17,2±3,5	0,3
Stent cross sectional area, mm <sup>2</sup>	6,7±1,8	7,4±2,2	<b>0,02</b>
Stent oversizing n, (%)	45(73,8)	38 (44,7)	<b>0,000</b>
Dissection (mm) longitudinal length,	3,10	-	<b>1</b> -
Dissection flap length,(mm)	1,02	-	-
Dissection flap thickness, (mm)	0,265	-	-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ανάλυση των προγνωστικών παραγόντων των διαχωρισμών στα άκρα του stent**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Παρουσία STEMI	4,76	2,19-10,33	<b>&lt;0,01</b>
Πολυαγγειακή νόσος	2,74	1,34-5,61	<b>0,006</b>
Διάμετρος αγγείου (RLD)	0,26	0,12-0,59	<b>0,001</b>
Μήκος βλάβης	0,92	0,85-1,00	0,06
Εμφύτευση DES	0,38	0,19-0,75	<b>0,005</b>
Διάμετρος Stent	0,50	0,23-1,09	0,08
Μήκος Stent	0,90	0,85-0,96	<b>0,004</b>
Stent oversizing	3,47	1,70-7,09	<b>0,001</b>
Επιφάνεια διατομής αγγείου (RLA)	0,82	0,71-0,95	<b>0,01</b>
Επιφάνεια διατομής stent (CSA)	0,85	0,71-1,0	0,05

STEMI: έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση, DES: drugelutingstent

**Πίνακας 4.Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των διαχωρισμών στα άκρα του stent. Πολυπαραγοντική ανάλυση.**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Παρουσία STEMI	4,88	2,07-11,52	<b>&lt;0,001</b>
Εμφύτευση DES	0,29	0,13-0,64	<b>0,002</b>
Διάμετρος αγγείου (RLD)	0,18	0,07-0,44	<b>&lt;0,001</b>

STEMI: έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση, DES: drugelutingstent

**Πίνακας 5. Ευρήματα της OCT σε ασθενείς με ή χωρίς μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια παρακολούθησης**

	MACEgroup n=25	no MACE group n=127	p value
Επιφάνεια αγγείου (RLA)mm <sup>2</sup>	7,47±2,76	7,24±2,35	0,73
Επιφάνεια διατομής stent mm <sup>2</sup>	7,54±2,26	7,11±2,10	0,34
Ελάχιστη επιφάνεια stent mm <sup>2</sup>	6,27±2,06	6,07±2,27	0,78
Υπερδιάταση stent, n (%)	12 (48%)	71 (58, 7%)	0,32
Παρουσία διαχωρισμού, n(%)	14 (56%)	47(37%)	<b>0,07</b>

MACE=μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα

**Πίνακας 6. Μορφομετρικοί παράμετροι των διαχωρισμών στα άκρα του stentεντοπιζόμενοι από την OCT σε ασθενείς με ή χωρίς μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα**

	MACE n=14	group no MACE group n=47	p value
Μήκος διαχωρισμού,(mm)	3,20±0,7	2,85±1,19	0,4
Μήκος κρημού διαχωρισμού, (mm)	1,02 (0,30-1,40)	0,90 (0,20-1,77)	0,9
Πάχος κρημού διαχωρισμού, (μm)	550 (367-930)	240 (195-440)	<b>&lt;0,001</b>

Οι τιμές παρουσιάζονται ως mean±SD, ή median (διατεταρτημοριακό εύρος)

MACE=μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα



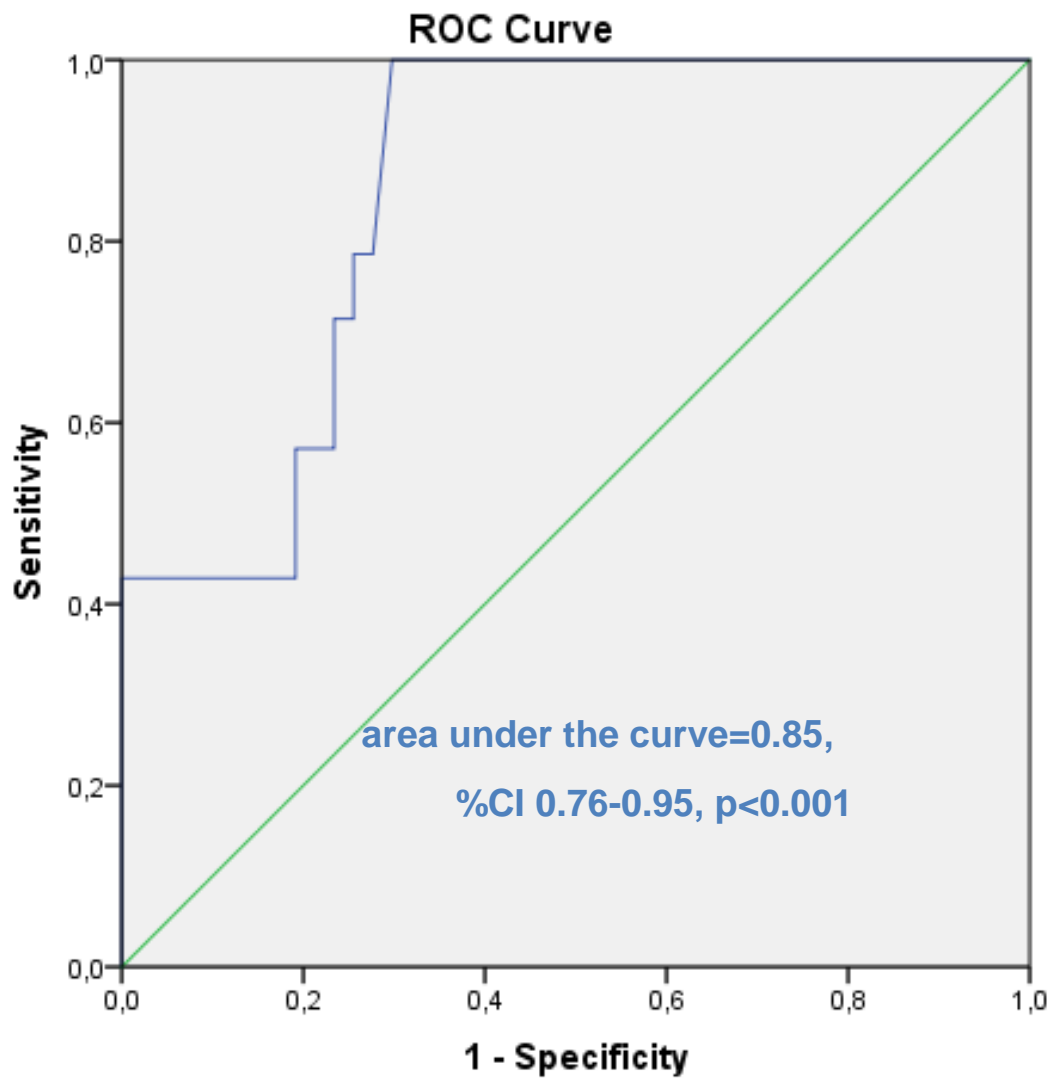
**Πινάκας 7. Κλινική έκβαση των ασθενών μετά από παρακολούθηση 45 μηνών**

	Dissection group * n=23	Non-dissection group N=129	P value
<b>MACE</b>	11(47,8)	14(10,9)	<b>0,00</b>
<b>OEM</b>	14(60,8)	9(6,9)	<b>0,00</b>
<b>ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ</b>	4(17,4)	2(1,5)	<b>0,01</b>
<b>ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ**</b>	10(43,4)	11(8,5)	<b>0,00</b>

\*διαχωρισμός με πάχος κρημνού >350μm OEM: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

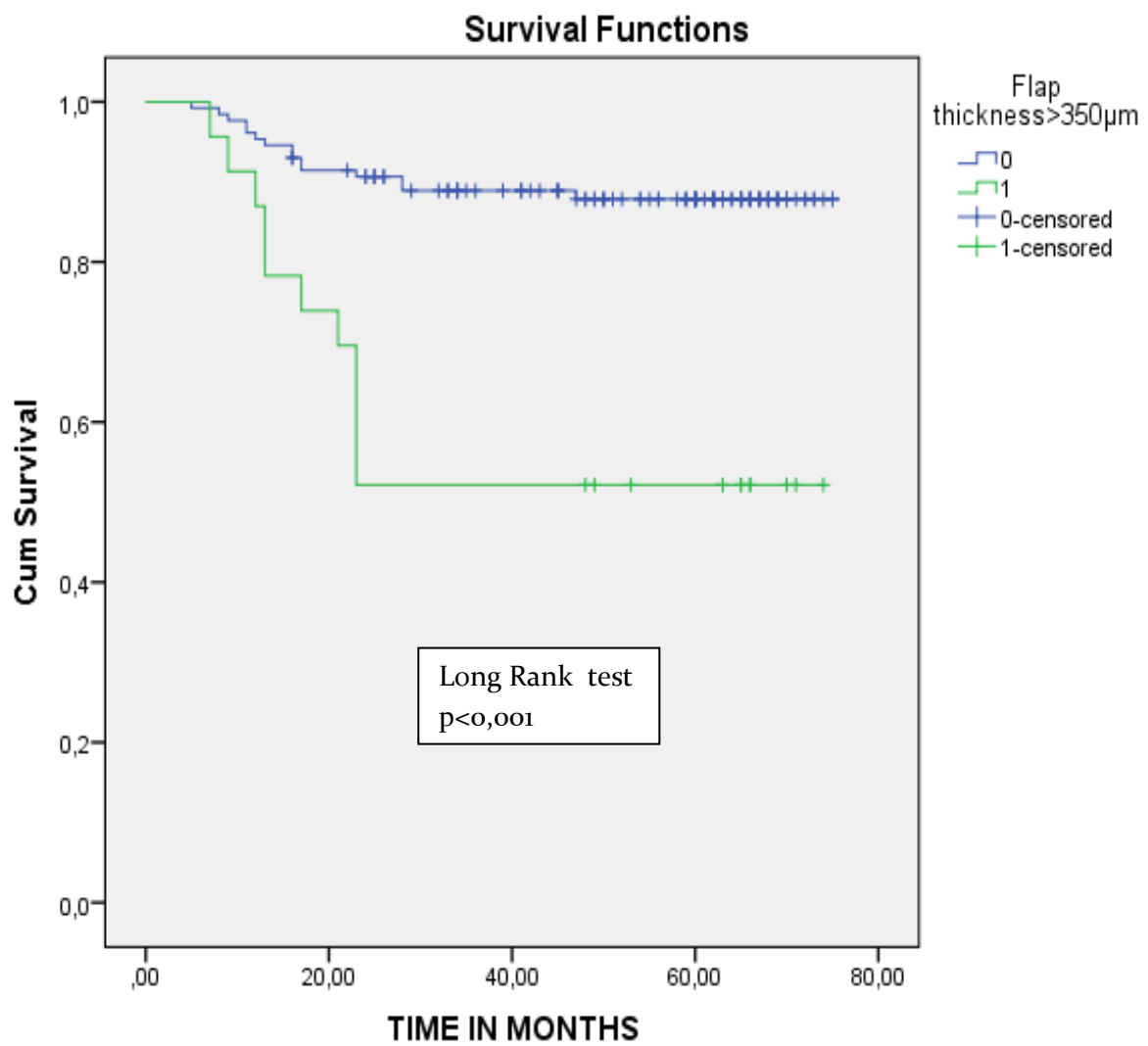
\*\* επαναιμάτωση της ενόχου βλάβης

Διάγραμμα 1. ROC ανάλυση.



Diagonal segments are produced by ties.

Διάγραμμα 2. Καμπύλες επιβίωσης KaplanMeyer



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228,
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. A Report From the American Heart Association; 2015
3. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004;93:288-93,
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98,
5. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: receptor suppression using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1101-6.
6. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7,
7. Plank F, Friedrich G, Dichtl W, et al. The diagnostic and prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic high-risk patients: a cohort study. *Open Heart* 2014;1.
8. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115,
9. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40-7,
10. 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480-6,
11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-245,.
12. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
13. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224-7.
14. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140
15. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146,.
16. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Curr Probl Cardiol*, September 2010 291 *Circulation* 2010;121:948-54,

17. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-9,
18. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 2006;295:1912-20,
19. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015;132:1667-78,
20. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:337-45
21. Jafary FH, Arham AZ, Waqar F, Raza A, Ahmed H. Survival of patients receiving fibrinolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction in a developing country—patient characteristics and predictors of mortality. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26:147-9
22. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008;156:1026-34,
23. . Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004;148:7-15
24. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994;72:495-509.
25. Alwan AA. Cardiovascular diseases in the eastern Mediterranean region. *World health statistics quarterly Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales.* 1993;46:97-100
26. Muna WF. Cardiovascular disorders in Africa. *World health statistics quarterly Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales.* 1993;46:125-33.
27. Reddy KS. Cardiovascular diseases in India. *World Health Stat Q* 1993;46:101-7.
28. Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Pastromas V, Papazafiropoulou A, Pappas S. Prevalence trends for myocardial infarction and conventional risk factors among Greek adults (2002-06). *QJM* 2008; 101(9): 705-12.
29. Vassilaki M, Linardakis M, Philalithis A. Burden of heart disease in Greece: time to act. *Public Health* 2014; 128(10): 940-3.
30. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, et al. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol* 2015; 180: 178-84.
31. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 650-5.
32. Aravanis C, Corcondilas A, Dontas AS, Lekos D, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. IX. The Greek islands of Crete and Corfu. *Circulation* 1970; 41(4)(Suppl.): I88-I100.
33. Aristofanis Gikas<sup>1</sup>, Vaia Lambadiari , Alexios Sotiropoulos , Demosthenes Panagiotakos and Stavros Pappas. Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease in a Sample of Greek Adults: The Saronikos Study *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2016, 10, 69-80
34. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4): e29-e322.

35. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:60-74.
36. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26, <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199901143400207>.
37. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2013;424:245-52.
38. Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic research in cardiology* 1999;94:295-314.
39. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta* (2013) 1832(12):2216–31.
40. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med* (2012) 2(1):a006429.
41. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* (2016) 118(4):620–36.
42. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)* (2017) 219(1):22–96.
43. Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, Virmani R, Moens AL. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J Am Coll Cardiol* (2013) 61(14):1471–81.
44. Perez L, Munoz-Durango N, Riedel CA, Echeverria C, Kalergis AM, Cabello-Verrugio C, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition: cytokine-mediated pathways that determine endothelial fibrosis under inflammatory conditions. *Cytokine Growth Factor Rev* (2017) 33:41–54
45. Good RB, Gilbane AJ, Trinder SL, Denton CP, Coghlan G, Abraham DJ, et al. Endothelial to mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol* (2015) 185(7):1850–8.
46. Kim JD, Lee HW, Jin SW. Diversity is in my veins: role of bone morphogenetic protein signaling during venous morphogenesis in zebrafish illustrates the heterogeneity within endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2014) 34(9):1838–45.
47. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. representative vascular beds. *Circ Res* (2007) 100(2):174–90. doi:10.1161/01.RES.0000255690.03436.ae
48. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* (2013) 9(10):1057–69.
49. Lee A, Papangeli I, Park Y, Jeong HN, Choi J, Kang H, et al. A PPARγ-dependent miR-424/503-CD40 axis regulates inflammation mediated angiogenesis. *Sci Rep* (2017) 7(1):2528
50. Lee A, McLean D, Choi J, Kang H, Chang W, Kim J. Therapeutic implications of microRNAs in pulmonary arterial hypertension. *BMB Rep* (2014) 47(6):311–7.
51. Kim JD, Lee A, Choi J, Park Y, Kang H, Chang W, et al. Epigenetic modulation as a therapeutic approach for pulmonary arterial hypertension. *Exp Mol Med* (2015) 47:e175.
52. Kim J, Kang Y, Kojima Y, Lighthouse JK, Hu X, Aldred MA, et al. An endothelial apelin-FGF link mediated by miR-424 and miR-503 is disrupted in pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* (2013) 19(1):74–82.
53. Kim J, Hwangbo C, Hu X, Kang Y, Papangeli I, Mehrotra D, et al. Restoration of impaired endothelial myocyte enhancer factor 2 function doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013339
54. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation: What is the link? *Kidney Int* (2003) 63:S45–9.

55. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* (2008) 103(5):398–406.
56. Gotlieb AI, Langille BL. The role of rheology in atherosclerotic coronary artery disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:595-606
57. Springer TA, Cybulsky MI. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:511-38
58. Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993;178:449
59. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998;152:353-8.
60. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:254-7.
61. Warren DT, Tajsic T, Porter LJ et al. Nesprin-2-dependent ERK1/2 compartmentalisation regulates the DNA damage response in vascular smooth muscle cell ageing. *Cell Death Differ* 2015; 22: 1540–50.
62. Fitzgerald AL, Osman AA, Xie TX et al. Reactive oxygen species and p21Waf1/Cip1 are both essential for p53- mediated senescence of head and neck cancer cells. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1678.
63. Lehmann S, Costa AC, Celardo I, Loh SH, Martins LM. Parp mutations protect against mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in a PARKIN model of Parkinson’s disease. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2166.
64. Pinto M, Pickrell AM, Wang X et al. Transient mitochondrial DNA double strand breaks in mice cause accelerated aging phenotypes in a ROS-dependent but p53/p21-independent manner. *Cell Death Differ* 2017; 24: 288–299.
65. Valenzuela R, Costa-Besada MA, Iglesias-Gonzalez J et al. Mitochondrial angiotensin receptors in dopaminergic neurons. Role in cell protection and aging-related vulnerability to neurodegeneration. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2427.
66. Zhao X, Dong Y, Zhang J et al. Leptin changes differentiation fate and induces senescence in chondrogenic progenitor cells. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2188.
67. Jung SH, Lee HC, Yu DM et al. Heparan sulfation is essential for the prevention of cellular senescence. *Cell Death Differ* 2016; 23: 417–29
68. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis – biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech Ageing Dev* 2015; 151: 101–13.
69. Michel T, Vanhoutte PM. Cellular signaling and NO production. *Pflugers Arch* 2010; 459: 807–16.
70. Haldar SM, Stamler JS. S-nitrosylation: integrator of cardiovascular performance and oxygen delivery. *J Clin Invest* 2013; 123: 101–10.
71. Lima B, Forrester MT, Hess DT, Stamler JS. S-nitrosylation in cardiovascular signaling. *Circ Res* 2010; 106: 633–46.
72. Nakamura T, Lipton SA. Nitrosative stress in the nervous system: guidelines for designing experimental strategies to study protein S-nitrosylation. *Neurochem Res* 2016; 41:510–4.
73. Nakamura T, Lipton SA. Protein S-nitrosylation as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37: 73–84
74. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149–60.

75. Noce A, Canale MP, Capria A et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in non diabetic Caucasian hemodialysis patients. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 269–79.
76. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol CellCardiol* 2015; 89: 122–35.
77. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28: 169–76.
78. Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S et al. Oxidative stress and aging. Role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 102–17.
79. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO et al. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2087–95.
80. Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 21525–50.
81. Schinzari F, Tesauro M, Rovella V et al. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1235–41.
82. Schinzari F, Tesauro M, Rovella V et al. Generalized impairment of vasodilator reactivity during hyperinsulinemia in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E947–52.
83. Tesauro M, Schinzari F, Rovella V et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism improves vasodilation during hyperinsulinemia in metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2008; 31: 1439–41.
84. Tesauro M, Rizza S, Iantorno M et al. Vascular, metabolic, and inflammatory abnormalities in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 413–9.
85. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 357–75.
86. Stamler JS, Hausladen A. Oxidative modifications in nitrosative stress. *Nat Struct Biol* 1998; 5: 247–9.
87. Hess DT, Matsumoto A, Kim SO, Marshall HE, Stamler JS. Protein S-nitrosylation: purview and parameters. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 150–66.
88. Melino G, Bernassola F, Knight RA, Corasaniti MT, Nistico G, Finazzi-Agro A. S-nitrosylation regulates apoptosis. *Nature* 1997; 388: 432–3.
89. Catani MV, Bernassola F, Rossi A, Melino G. Inhibition of clotting factor XIII activity by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 275–8.
90. Melino G, Bernassola F, Catani MV et al. Nitric oxide inhibits apoptosis via AP-1-dependent CD95L transactivation. *Cancer Res* 2000; 60: 2377–83.
91. Vieira HL, Belzacq AS, Haouzi D et al. The adenine nucleotide translocator: a target of nitric oxide, peroxynitrite, and 4-hydroxynonenal. *Oncogene* 2001; 20: 4305–16.
92. Nicotera P, Melino G. Regulation of the apoptosis-necrosis switch. *Oncogene* 2004; 23: 2757–65.
93. Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation. The prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell* 2001; 106: 675–83.
94. Melino G, Catani MV, Corazzari M, Guerrieri P, Bernassola F. Nitric oxide can inhibit apoptosis or switch it into necrosis. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 612–22.
95. Bentzon J F, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114: 1852–66.



96. Howard B V, Robbins D C, Sievers M L, et al .LDLcholesterol as a strong redictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and lowLDL: the Strong Heart Study. *Arterioscler ThrombVascBiol*2000;20:830-5.
97. YusufS, HawkenS, OunpuuS, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London,England)*, 364;937-52,.
98. LimSS, VosT, FlaxmanAD, et al .A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London,England)* 2012;380:2224-60
99. Stone PH CoskunAU, YeghiazariansY,et al .Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: in vivo profiling of endothelial shear stress, lumen ,and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior. *Curr OpinCardiol* 2003;18:458-70..
100. Wentzel JJ, Chatzizisis YS ,Gijsen FJ ,Giannoglou GD ,Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodeling :current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Curr ProblCardiol, Res* 2012;96:234-43,
101. Schwartz SM, de Blois D, O'Brien ER .The intima .Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445-65.
102. Steinberg D ,Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2311-6,
103. Yang J, Zhang L, Yu C ,Yang XF ,Wang H .Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res* 2014;2:1,
104. Mondy JS, Lindner V, Miyashiro JK, Berk BC, Dean RH, Geary RL. Platelet-derived growth factor ligand and receptor expression in response to altered blood flow in vivo. *Circ Res* 1997;81:320-7.
105. McMillan DE. Blood flow and the localization of atherosclerotic plaques. *Stroke* 1985;16:582-7.
106. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:842-51.
107. Boring L, Gosling J, Chensue SW, et al. Impaired monocyte migration and reduced type 1 (Th1) cytokine responses in C-C chemokine receptor 2 knockout mice. *J Clin Invest* 1997;100:2552-61.
108. Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, Terkeltaub RA. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin. Invest* 1998;101:353-63
109. Springer TA, Cybulsky MI. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:511-38.
110. Rosenfeld ME, Ross R. Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1990;10:680-7
111. Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. In: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:539-55.
112. Hansson GK, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:557-68.
113. Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:567-78.

114. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3893-7.
115. Idem. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
116. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), avb3 integrin, and GPIba. *J Exp Med* 1998;187:329-39.
117. Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:492-510.
118. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990;82:Suppl II:II-38–II-46
119. Badimon JJ, Meyer B, Feigen LP, et al. Thrombosis triggered by severe arterial lesions is inhibited by oral administration of a glycoprotein IIb/IIIa antagonist. *Eur J Clin Invest* 1997;27:568-74
120. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984;310:1137–1140..
121. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*.1995;92:657–671.
122. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1282–1292.
123. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*. 1999;82:265–268.
124. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–235. doi: 10.1056/NEJMoa1002358
125. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, Katoh O, Nasu K, Koenig A, Pieper M, Rogers JH, Wijns W, Bøse D, Margolis MP, Moses JW, Stone GW, Leon MB. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590–1597.
126. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*.2002;105:1135–1143
127. Cristell N, Cianflone D, Durante A, Ammirati E, Vanuzzo D, Banfi M, Calori G, Latib A, Crea F, Marenzi G, De Metrio M, Moretti L, Li H, Uren NG, Hu D, Maseri A; FAMI Study Investigators. High-sensitivity C-reactive protein is within normal levels at the very onset of first ST-segment elevation acute myocardial infarction in 41% of cases: a multiethnic case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2654–2661.
128. Scalone G, Niccoli G, Refaat H, Vergallo R, Porto I, Leone AM, Burzotta F, D’Amario D, Liuzzo G, Fracassi F, Trani C, Crea F. Not all plaque ruptures are born equal: an optical coherence tomography study [published online ahead of print December 24, 2016]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.
129. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82:269–272.
130. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114:1852–1866.
131. Niccoli G, Montone RA, Cataneo L, Cosentino N, Gramegna M, Refaat H, Porto I, Burzotta F, Trani C, Leone AM, Severino A, Crea F. Morphological-biohumoral

- correlations in acute coronary syndromes: pathogenetic implications. *Int J Cardiol.* 2014;171:463–466.
132. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Hu S, Tian J, Lee H, Park SJ, Jang YS, Raffel OC, Mizuno K, Uemura S, Itoh T, Kakuta T, Choi SY, Dauerman HL, Prasad A, Toma C, McNulty I, Zhang S, Yu B, Fuster V, Narula J, Virmani R, Jang IK. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1748–1758.
  133. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417–424.
  134. Schønbeck U, Mach F, Sukhova GK, Murphy C, Bonnefoy JY, Fabunmi RP, Libby P. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res.* 1997;81:448–454.
  135. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, Weyand CM. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation.* 1999;100:2135–2139.
  136. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000;101:2883–2888.
  137. Chen S, Crother TR, Arditi M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *J Innate Immun.* 2010;2:325–333.
  138. Gisteric A, Robertson AK, Andersson J, Ketelhuth DF, Ovchinnikova O, Nilsson SK, Lundberg AM, Li MO, Flavell RA, Hansson GK. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med.* 2013;5:196ra100.
  139. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev.* 2008;223:371–390.
  140. Liuzzo G, Montone RA, Gabriele M, Pedicino D, Giglio AF, Trotta F, Galiffa VA, Previtiero M, Severino A, Biasucci LM, Crea F. Identification of unique adaptive immune system signature in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2013;168:564–567.
  141. Flego D, Severino A, Trotta F, Previtiero M, Ucci S, Zara C, Pedicino D, Massaro G, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Altered CD31 expression and activity in helper T cells of acute coronary syndrome patients. *Basic Res Cardiol.* 2014;109:448.
  142. Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, Papafaklis MI, Chatzizisis YS, Coskun AU, Quillard T, Jonas M, Maynard C, Antoniadis AP, Shi GP, Libby P, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1494–1504.
  143. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, Koskinas KC, Papafaklis MI, Beigel R, Jonas M, Coskun AU, Stone BV, Maynard C, Shi GP, Libby P, Feldman CL, Edelman ER, Stone PH. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation.* 2011;123:621–630.
  144. Shiomi M, Ishida T, Kobayashi T, Nitta N, Sonoda A, Yamada S, Koike T, Kuniyoshi N, Murata K, Hirata K, Ito T, Libby P. Vasospasm of atherosclerotic coronary arteries precipitates acute ischemic myocardial damage in myocardial infarction-prone strain of the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2518–2523.

145. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded “cardiovascular continuum”. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1091–1103.
146. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA.* 1999;281:921–926.
147. Janoudi A, Shamoun FE, Kalavakunta JK, Abela GS. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. *Eur Heart J.* 2016;37:1959–1967.
148. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nuñez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464:1357–1361.
149. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:230–234.
150. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2001;103:1051–1056.
151. Virmani R, Joner M, Sakakura K. Recent highlights of ATVB: calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1329–1332.
152. Ruiz JL, Weinbaum S, Aikawa E, Hutcheson JD. Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications. *J Physiol.* 2016;594:2915–2927.
153. Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *Eur Heart J.* 2012;33:1309–1317.
154. Lüscher TF. Substrates of acute coronary syndromes: new insights into plaque rupture and erosion. *Eur Heart J.* 2015;36:1347–1349.
155. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation.* 2010;122:2505–2513.
156. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:191–204.
157. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* 2015;278:483–493.
158. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J.* 2015;36:1394–1404.
159. Franck G, Mawson T, Sausen G, Salinas M, Masson GS, Cole A, Beltrami- Moreira M, Chatzizisis Y, Quillard T, Tesmenitsky Y, Shvartz E, Sukhova GK, Swirski FK, Nahrendorf M, Aikawa E, Croce KJ, Libby P. Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice: implications for superficial erosion. *Circ Res.* 2017;121:31–42. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310694.
160. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque.” *Eur Heart J.* 2015;36:2984–2987.
161. Kolodgie FD, Burke AP, Wight TN, Virmani R. The accumulation of specific types of proteoglycans in eroded plaques: a role in coronary thrombosis in the absence of rupture. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:575–582.
162. Day AJ. The structure and regulation of hyaluronan-binding proteins. *Biochem Soc Trans.* 1999;27:115–121.

163. Butler LM, Rainger GE, Nash GB. A role for the endothelial glycosaminoglycan hyaluronan in neutrophil recruitment by endothelial cells cultured for prolonged periods. *Exp Cell Res*. 2009;315:3433–3441..
164. Døring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res*. 2017;120:736–743..
165. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Circ J*. 2016;80:289–298.
166. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:147–152.
167. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000227.
168. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299–1306.
169. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:1102–1108.
170. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in apical ballooning or tako-tsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31:1319–1327.
171. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschøpe C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Bøhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Löscher TF. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929–938.
172. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2014;236:207–214.
173. Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D. Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1456–1463.
174. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1249–1256..

175. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*. 1983;221:560–562.
176. Ito A, Shimokawa H, Nakaike R, Fukai T, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Role of protein kinase C-mediated pathway in the pathogenesis of coronary artery spasm in a swine model. *Circulation*. 1994;90:2425–2431.
177. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, Amano M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Kandabashi T, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Kaibuchi K, Takeshita A. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res*. 1999;43:1029–1039.
178. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180–3193.
179. Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60:416–421.
180. Cordeiro MA, Lima JA. Atherosclerotic plaque characterization by multidetector row computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C40 –7
181. Goldstein JA. Coronary plaque characterization by computed tomographic angiography: present promise and future hope. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:161–3.
182. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1430 –5.
183. Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1241–7.
184. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1655–62.
185. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:319 –26.
186. Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, et al. Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:153– 60.
187. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2008;29:2373– 81.
188. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, et al. High resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *Am J Neuroradiol* 2008;29:875– 82.
189. de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2366 –72.
190. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49–57.
191. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med* 2007;13:636–41.
192. Hyafil F, Cornily JC, Rudd JH, Machac J, Feldman LJ, Fayad ZA. Quantification of inflammation within rabbit atherosclerotic plaques using the macrophage-specific CT

- contrast agent N1177: a comparison with 18F-FDG PET/CT and histology. *J Nucl Med* 2009;50:959–65.
193. Braunwald E. Noninvasive detection of vulnerable coronary plaques. Locking the barn door before the horse is stolen. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:58–9.
  194. Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C48–56.
  195. Helft G, Worthley SG, Fuster V, et al. Atherosclerotic aortic component quantification by noninvasive magnetic resonance imaging: an in vivo study in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1149–54.
  196. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 2001;104:2051–6.
  197. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerosis lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:1368–73.
  198. Cai J, Hatsukami TS, Ferguson MS, et al. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque. Comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation* 2005;112:3437–44.
  199. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation* 2002;105:181–5.
  200. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke* 2004;35:1079–84.
  201. Touzé E, Toussaint JF, Coste J, et al. Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components. Consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke* 2007;38:1812–9.
  202. Kwee RM, van Engelshoven JM, Mess WH, et al. Reproducibility of fibrous cap status assessment of carotid artery plaques by contrast-enhanced MRI. *Stroke* 2009;40:3017–21.
  203. Davies JR, Rudd JHF, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C57–68.
  204. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a non-invasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1818–24.
  205. Ogawa M, Ishino S, Mukai T, et al. 18F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* 2004;45:1245–50.
  206. Tahara N, Kai H, Nakaura H, et al. The prevalence of inflammation in carotid atherosclerosis: analysis with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007;28:2243–8.
  207. Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:107–15.
  208. Wu YW, Kao HL, Chen MF, et al. Characterization of plaques using 18F-FDG PET/CT in patients with carotid atherosclerosis and correlation with matrix metalloproteinase-1. *J Nucl Med* 2007;48:227–33.
  209. Rominger A, Saam T, Wolpers 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;50:1611–20.

210. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: implications for atherosclerosis therapy trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:892– 6.
211. Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, et al. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med* 2008;49:871– 8.
212. Saraste A, Nekolla SG, Schwaiger M. Cardiovascular molecular imaging: an overview. *Cardiovasc Res* 2009;83:643–52.
213. Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *Am J Roentgen* 2008;190:151– 6.
214. Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a lowcarbohydrate, high fat preparation. *J Nucl Med* 2009;50:563– 8.
215. DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C32–9.
216. Kaufmann BA, Lindner JR. Molecular imaging with targeted contrast ultrasound. *Curr Opin Biotechnol* 2007;18:11–16.
217. Suh, WM, Seto AH, Margey RJP, Cruz-Gonzalez I, Jang IK. Intravascular detection of the vulnerable plaque. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2011;4:169-178.
218. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990;81:1575-1585.
219. Tobis JM, Mallery J, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J, Gessert J, Moriuchi M, McRae M, Dwyer ML, Greep N, Henry WL. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo: Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991;83:913-926.
220. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:296-304.
221. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualisation of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am CollCardiol* 2002;39:604-609.
222. Garcia-Garcia HM, Gogas BD, Serruys PW, Bruining N. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: similarities and differences. *Int JCardiovasc Imaging* 2011;27:215-224
223. Sathyanarayana S, Carlier S, Li W, Thomas L. Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral similarity of radiofrequency intravascular ultrasound signals. *EuroIntervention* 2009;5:133-139.
224. Okubo M, Kawasaki M, Ishihara Y, Takeyama U, Kubota T, Yamaki T, Ojio S, Nishigaki K, Takemura G, Saio M, Takami T, Minatoguchi S, Fujiwara H. Development of integrated backscatter intravascular ultrasound for tissue characterization of coronary plaques. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:655-663.
225. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:269-272
226. Schmitz SA, Coupland SE, Gust R, Winterhalter S, Wagner S, Kresse M, Semmler W, Wolf KJ. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI of atherosclerotic plaques in Watanabe hereditary hyperlipidemic rabbits. *InvestRadiol* 2000;35:460-471.
227. Nissen SE. Clinical images from intravascular ultrasound: coronary disease, plaque rupture, and intervention - the inside view. *Am J Cardiol* 2001;88:16-18.



228. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2405-2412
229. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, Houser SL, Nadkarni SK, MacNeill BD, Jang IK, Fujiwara H, Tearney GJ. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterisation of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:81-88.
230. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokohama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujiwara H. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1946-1953.
231. Mehta SK, McCrary, JR, Frutkin AD, Dolla WJ, Marso SP. Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: an emerging technology for the assessment of vulnerable plaque. *Eur Heart J* 2007;28:1283-1288
232. Cespedes EI, de Korte CL, van der Steen AF. Intraluminal intrasonic palpation: assessment of local and cross-sectional tissue stiffness. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:385-396.
233. De Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen, AF, Woutman HA, Bom N. Characterisation of plaque components with ultravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 2000;102:617-623.
234. Doyley MM, Mastik F, de Korte CL, Carlier SG, Cespedes EI, Serruys PW, Bom N, van der Steen AF. Advancing intravascular ultrasonic palpation toward clinical application. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1471-1480.
235. Ueda Y, Ogasawara N, Matsuo K, Hirotsu S, Kashiwase K, Hirata A, Nishio M, Nemoto T, Wada M, Masumura Y, Kashiwase T, Konishi S, Nakanishi H, Kobayashi Y, Akazawa Y, Kodama K. Acute coronary syndrome: insight from angioscopy. *Circ J* 2010;74:411-417.
236. Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, Felix SB, Baumann G, Kleber FX. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1-6.
237. Takano M, Jang IK, Inami S, Yamamoto M, Murakami D, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Mizuno K. In vivo comparison of optical coherence tomography and angioscopy for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Am J Cardiol* 2008;101:471-476.
238. Brennan JF III, Romer TJ, Lees RS, Tercyak AM, Kramer JR Jr, Feld MS. Determination of human coronary artery composition by Raman spectroscopy. *Circulation* 1997;96:99-105.
239. Buschman HP, Motz JT, Deinum G, Romer TJ, Fitzmaurice M, Kramer JR, van der Laarse A, Brusckhe AV, Feld MS. Diagnosis of human coronary atherosclerosis by morphology-based Raman spectroscopy. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:59-68.
240. Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, Moses LW, Petersen JL, Cutlip D, Tardif JC, Nesto RW, Muller JE, Hendricks MJ, Sum ST, Gardner CM, Goldstein JA, Stone GW, Krucoff MW. In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results of the SPECTRAL study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:858-868
241. Larose E, Kinlay S, Selwyn AP, Yeghiazarians Y, Yucel EK, Kacher DF, Libby P, Ganz P. Improved characterisation of atherosclerotic plaques by gadolinium contrast during intravascular magnetic resonance imaging of human arteries. *Atherosclerosis* 2008;196:919-925.

242. Ferrari VA, Wilensky RL. Intravascular magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18:401-408.
243. Toussaint JF, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Water diffusion properties of human atherosclerosis and thrombosis measured by pulse field gradient nuclear magnetic resonance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:542-546.
244. Schneiderman J, Wilensky RL, Weiss A, Samouha E, Muchnik L, Chen-Zion M, Ilovich M, Golan E, Blank A, Flugelman M, Rozenman Y, Virmani R. Diagnosis of thin-cap fibroatheromas by a self-contained intravascular magnetic resonance probe in ex vivo human aortas and in situ coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1961-1969.
245. Regar E, Henne B, Grube E, Halon D, Wilensky RL, Virmani R, Schneiderman J, Sax S, Friedmann H, Serruys PW, Wijns W. First-in-man application of a miniature self-contained intracoronary magnetic resonance probe. A multicenter safety and feasibility trial. *Eurointervention* 2006;2:77-83.
246. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouzas P. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;99:1965-1971.
247. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Mitropoulos I, Tsioufis C, Kallikazaros I, Pitsavos C, Toutouzas P. Thermal heterogeneity in stable human coronary atherosclerotic plaques is underestimated in vivo: the 'cooling effect' of blood flow. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:403-408.
248. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Stratos C, Vavuranakis M, Kalikazaros I, Panagiotakos D, Toutouzas P. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1277-1283.
249. Takumi T, Lee S, Hamasaki S, Toyonaga K, Kanda D, Kusumoto K, Toda H, Takenaka T, Miyata M, Anan R, Otsuji Y, Tei C. Limitation of angiography to identify the culprit plaque in acute myocardial infarction with coronary total occlusion - utility of coronary plaque temperature measurement to identify the culprit plaque. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2197-2203.
250. Toutouzas K, Synetos A, Stefanadi E, Vaina S, Markou V, Vavuranakis M, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Correlation between morphologic characteristics and local temperature differences in culprit lesions of patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2264-2271.
251. Cuisset T, Beauloye C, Melikian N, Hamilos M, Sarma J, Sarno G, Naslund M, Smith L, Van de Vosse F, Pijls NH, De Bruyne B. In vitro and in vivo studies on thermistor-based intracoronary temperature measurements: effect of pressure and flow. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:224-230.
252. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-42.
253. Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: a 3-dimensional intravascular ultrasound study with in-vivo color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:645-50.
254. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
255. Stamper D, Weissman NJ, Brezinski M. Plaque characterisation with optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C69-C79.
256. Giattina S, Courtney B, Herz P, Harman M, Shortkroff S, Stamper DL, Liu B, Fujimoto JG, Brezinski ME. Measurement of coronary plaque collagen with polarisation sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *Int J Cardiol* 2006;107:400-409.

257. Drexler W, Stamper D, Jesser C, Li X, Pitris C, Saunders K, Martin S, Lodge MB, Fujimoto JG, Brezinski ME. Correlation of collagen organisation with polarisation sensitive imaging in cartilage: implications for osteoarthritis. *J Rheum* 2001;28:1311-1318.
258. Rogowska J, Patel N, Plummer S, Brezinski ME. Quantitative optical coherence tomography elastography: method for assessing arterial mechanical properties. *Br J Radiol* 2006;79:707-711.
259. Rogowska J, Patel N, Fujimoto J, Brezinski ME. Quantitative OCT elastography technique for measuring deformation and strain of arterial tissue. *Heart* 2004;90:556-562.
260. Izatt JA, Kulkarni MD, Yazdanfar S, et al. In vivo bidirectional color Doppler flow imaging of picoliter blood volumes using optical coherence tomography. *Opt Lett* 1997;22:1439-1441.
261. Chen Z, Zhao Y, Srinivas SM, et al. Optical Doppler tomography. *IEEE J Selected Topics in Quantum Electronics* 1999;5:1134-1142.
262. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-229.
263. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, eds. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. 2nd ed. Thorofare, NJ: Slack, 2004.
264. Kitrane TS, Wagh MS. Endoscopic optical coherence tomography (OCT): Advances in gastrointestinal imaging. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:376367.
265. Chen Y, Aguirre AD, Hsiung PL, Desai S, Herz PR, Pedrosa M, Huang Q, Figueiredo M, Huang SW, Koski A, Schmitt JM, Fujimoto JG, Mashimo H. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of Barrett's esophagus: preliminary descriptive clinical study correlating images with histology. *Endoscopy* 2007;39:599-605.
266. Leong S, Shaipanich T, Lam S, Yasufuku K. Diagnostic bronchoscopy – current and future perspectives. *J Thorac Dis.* 2013;Suppl 5:S498-510.
267. Sattler E, Kästle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013;18:061224.
268. Mogensen M, Thrane L, Jørgensen TM, Andersen PE, Jemec GB. OCT imaging of skin cancer and other dermatological diseases. *J Biophotonics* 2009;2:442-451.
269. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG. Optical coherence tomography for optical biopsy: Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996;93:1206-1213.
270. Tearney GJ, Brezinski ME, Boppart SA, Bouma BE, Weissman N, Southern JF, Swanson EA, Fujimoto JG. Catheter-based optical imaging of a human coronary artery. *Circulation* 1996;94:3013.
271. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Fujimoto JG. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 1997;276:2037-2039.
272. Yonetsu T, Bouma BE, Kato K, Fujimoto JG, Jang IK. Optical coherence tomography - 15 years in cardiology. *Circ J* 2013;77:1933-1940.
273. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-1363.
274. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Halpern EF, Bouma BE. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003;107:113-119.
275. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterisation of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-1645.

276. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Ogasawara Y, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006;97:1713-1717.
277. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. *Am Heart J* 2006;152:755.e1-e4.
278. Tearney GJ, Waxman S, Shishkov M, Vakoc BJ, Suter MJ, Freilich MI, Desjardins AE, Oh WY, Bartlett LA, Rosenberg M, Bouma BE. Threedimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging. *JACC Imaging* 2008;1:752-761.
279. Raffel OC, Akasaka T, Jang IK. Cardiac optical coherence tomography. *Heart* 2008;94:1200-1210.
280. Golubovic B, Bouma BE, Tearney GJ, Fujimoto JG. Optical frequency-domain reflectometry using rapid wavelength tuning of a Cr<sup>4+</sup>:Forsterite laser. *Optics Lett* 1997;22:1704-1706.
281. Chinn SR, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source. *Optics Lett* 1997;22:340-342.
282. Choma MA, Sarunic MV, Yang CH, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Optics Express* 2003;11:2183-2189.
283. de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Optics Lett* 2003;28:2067-2069.
284. Leitgeb R, Hitzberger CK, Fercher AF. Performance of Fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Optics Express* 2003;11:889-894.
285. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW; Expert's OCT Review Document. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:401-415.
286. Barlis P, Schmidt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *Eurointervention* 2009;4:529-534.
287. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, et al. Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1035-1046.
288. van Soest G, Goderie T, Regar E, Koljenovic S, van Leenders GL, Gonzalo N, van Noorden S, Okamura T, Bouma BE, Tearney GJ, Oosterhuis JW, Serruys PW, van der Steen AF. Atherosclerotic tissue characterisation in vivo by optical coherence tomography attenuation imaging. *J Biomed Opt* 2010;15:011105.
289. Liu L, Gardecki JA, Nadkarni SK, Toussaint JD, Yagi Y, Bouma BE, Tearney GJ. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography. *Nat Med* 2011;17:1010-1014.
290. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikeno F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Räber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G; International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography (IWG-IVOCT). Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of

- intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-1072.
291. Kataiwa H, Tanaka A, Kitabata H, Matsumoto H, Kashiwagi M, Kuroi A, Ikejima H, Tsujioka H, Okochi K, Tanimoto T, Yamano T, Takarada S, Nakamura N, Kubo T, Mizukoshi M, Hirata K, Imanishi T, Akasaka T. Head to head comparison between the conventional balloon occlusion method and the nonocclusion method for optical coherence tomography. *Int J Cardiol* 2011;146:186-190.
  292. Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Nakamura N, Hirata K, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T. Advantage of next-generation frequencydomain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:202-206.
  293. Barlis P, Gonzalo N, Di Mario C, Prati F, Buellfeld L, Rieber J, Dalby MC, Ferrante G, Cera M, Grube E, Serruys PW, Regar E. A multicentre evaluation of the safety of intracoronary optical coherence tomography. *EuroIntervention* 2009 5:90-95.
  294. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Albertucci M. Safety and feasibility of a new non-occlusive technique for facilitated intracoronary optical coherence tomography (OCT) acquisition in various clinical and anatomical scenarios. *EuroIntervention* 2007;3:365-370.
  295. Imola F, Mallus MT, Ramazzotti V, et al. Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention. *Eurointervention* 2010;6:575-581.
  296. Pinto TL, Waksman R. Clinical application of optical coherence tomography. *J Inerv Cardiol* 2006;19:566-573.
  297. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota N, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circ J* 2005;69:903-907.
  298. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterisation of human atherosclerotic by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-1645364.
  299. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-C18.
  300. MacNeil BD, Jang IK, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, Houser SL, Aretz HT, DeJoseph D, Halpern EF, Tearney GJ. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:972-979.
  301. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
  302. Kubo T, Imanishi T, Kitaba H, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Takarada S, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T. Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris: a serial optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:475-484
  303. Tanigawa J, Barlis P, Di Mario C. Intravascular optical coherence tomography: optimisation of image acquisition and quantitative assessment of stent strut apposition. *Eurointervention* 2007;3:128-136
  304. Radu M, Jorgensen E, Kelbaek H, Helqvist S, Skovgaard L, Saunamäki K. Strut apposition after coronary stent implantation visualized with optical coherence tomography. *Eurointervention* 2010;6:86-93.

305. Templin C, Meyer M, Móller MF, Djonov V, Hlushchuk R, Dimova I, Flueckiger S, Kronen P, Sidler M, Klein K, Nicholls F, Ghadri JR, Weber K, Paunovic D, Corti R, Hoerstrup SP, Lóscher TF, Landmesser U. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for in vivo evaluation of stent healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J* 2010;31:1792-1801
306. Murakami D, Takano M, Yamamoto, Inami S, Ohba T, Seino Y, Mizuno K. Novel neointimal formation over sirolimus-eluting stents identified by coronary angioscopy and optical coherence tomography. *J Cardiol* 2009;53:311–313
307. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, van Beusekom HM, Garcia-Garcia HM, van Soest G, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J* 2009;158:284-293.
308. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. Visualisation of neointima formation by optical coherence tomography. *Int Heart J* 2005;46:1133-1136.
309. Nagai H, Ishibashi-Ueda H, Fujii K. Histology of highly echolucent regions in optical coherence tomography images from two patients with sirolimus-eluting stents restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:961-963
310. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, DeJoseph Gauthier D, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003;89:317-320.
311. Kang SP, Park DW, Mintz GS, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Han KH, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Serial long-term vascular changes after drug-eluting stent implantation assessed by serial volumetric intravascular ultrasound analysis. *Am J Cardiol* 2010;105:1402-140
312. Imola F, Mallus MT, Ramazzotti V, et al. Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention. *Eurointervention* 2010;6:575-581
313. Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Ohba T, Seino Y, Mizuno K. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:26-32.
314. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): A prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371:899-907.
315. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hibert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897-910
316. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez Quevedo P, Lennie V, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1073-1079.
317. Alfonso F, Hernandez R, Goicolea J, Segovia J, Perez-Vizcayno MJ, Banuelos C, Silva JC, Zarco P, Macaya C. Coronary stenting for acute coronary dissection after coronary angioplasty: Implications of residual dissection. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:989-995.
318. Sheris SJ, Canos MR, Weissman NJ. Natural history of intravascular ultrasound-detected edge dissections from coronary stent deployment. *Am Heart J* 2000;139:59-63.
319. Chamie D, Bezerra H, Attizzani GF, Yamamoto H, Kanaya T, Stefano GT, Fujino Y, Mehanna E, Wang W, Abdul-Aziz A, Dias M, Simon DI, Costa MA. Incidence, predictors, morphological characteristics, and clinical outcomes of stent edge

- dissections detected by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:800-813.
320. Hibi K, Kimura K, Umemura S (2014) Clinical utility and significance of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions. *Circ J* 79(1):24–33
  321. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al (2011) 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 58(24):e44–e122
  322. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V et al (2014) 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 46(4):517–592
  323. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ et al (2001) American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 37(5):1478–1492
  324. Gutierrez-Chico JL, Alegria-Barrero E, Teijeiro-Mestre R, Chan PH, Tsujioka H, de Silva R et al (2012) Optical coherence tomography: from research to practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13(5):370–384
  325. Kayode O. Kuku<sup>1</sup> · Emmanuel Ekanem<sup>2</sup> · Viana Azizi<sup>1</sup> · Gebremedhin Melaku<sup>1</sup> · Anh Bui<sup>1</sup> · Yael F. Meirovich<sup>1</sup> · Aaphtaab Dheendsa<sup>1</sup> · Solomon Beyene<sup>1</sup> · Alexandre Hideo-Kajita<sup>1</sup> · Michael J. Lipinski<sup>1</sup> · Ron Waksman. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention compared with other imaging guidance: a meta-analysis *The International Journal of Cardiovascular Imaging* (2018) 34:503–513
  326. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C et al (2012) Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 22(7):823–829
  327. Cervinka P, Kala P, Jakl M, Kanovsky J, Kupec A, Spacek R, Bystron M, OCT STEMI, et al. (2014) A Prospective, Randomized Trial of Optical Coherence Tomography Guidance During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction [Internet]. *TCTMD.com*. [cited 2017 Sep 14].
  328. Sheth TN, Kajander OA, Lavi S, Bhindi R, Cantor WJ, Cheema AN et al (2016) Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention in st-segment-elevation myocardial infarction: a prospective propensity-matched cohort of the thrombectomy versus percutaneous coronary intervention alone trial. *Circ Cardiovasc Interv* 9(4):e003414
  329. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P et al. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with Non–ST-elevation acute coronary syndrome: clinical perspective: results of the multicenter, randomized DOCTORS Study (does optical coherence tomography optimize results of stenting). *Circulation* 134(13):906–917
  330. Kim I-C, Yoon H-J, Shin E-S, Kim M-S, Park J, Cho Y-K et al (2016) Usefulness of frequency domain optical coherence tomography compared with intravascular

- ultrasound as a guidance for percutaneous coronary intervention. *J Intervent Cardiol* 29(2):216–224
331. Kubo T, Shinke T, Okamura T, Hibi K, Nakazawa G, Morino Y et al (2016) Optical frequency domain imaging vs intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): study protocol for a randomized controlled trial. *J Cardiol* 68(5):455–460
  332. Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA, Granada JF, Hatsukami TS, Kolodgie FD et al (2012) Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 5(9):941–955
  333. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang Y, Moussa I, Weisz G et al (2005) Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 45(7):995–998
  334. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C et al. (2007) Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 115(18):2426–2434
  335. Biondi-Zoccai GGL, Agostoni P, Sangiorgi GM, Airolidi F, Cosgrave J, Chieffo A et al (2006) Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 27(5):540–546
  336. Kubo T, Akasaka T, Shite J, Suzuki T, Uemura S, Yu B et al (2013) OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study. *JACC Cardiovasc Imaging* 6(10):1095–1104
  337. Ali ZA, Maehara A, Ginireux P, Shlofmitz RA, Fabbiochi F, Nazif TM et al (2016) Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet* 388(10060):2618–2628
  338. Antonsen L, Thayssen P, Maehara A, Hansen HS, Junker A, Veien KT et al (2015) Optical coherence tomography guided percutaneous coronary intervention with nobori stent implantation in patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (OCTOΣΣ) Trial: difference in strut coverage and dynamic malapposition patterns at 6 months. *Circ Cardiovasc Interv* 8(8):e002446
  339. Soeda T, Uemura S, Park S-J, Jang Y, Lee S, Cho J-M et al (2015) Incidence and clinical significance of poststent optical coherence tomography findings: one-year follow-up study from a multicenter registry. *Circulation* 132(11):1020–1029
  340. Zhang Y-J, Garcia-Garcia HM, Farooq V, Bourantas CV, Serruys PW, Chen S-L, Revisiting (2013) “Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients.” *EuroIntervention. J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 9(7):891–892
  341. Klersy C, Ferlini M, Raisaro A, Scotti V, Balduini A, Curti M et al (2013) Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. *Int J Cardiol* 170(1):54–63
  342. Jang J-S, Song Y-J, Kang W, Jin H-Y, Seo J-S, Yang T-H et al (2014) Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 7(3):233–243
  343. Ahn J-M, Kang S-J, Yoon S-H, Park HW, Kang SM, Lee J-Y et al (2014) Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies. *Am J Cardiol* 113(8):1338–1347
  344. Steinvil A, Zhang Y-J, Lee SY, Pang S, Waksman R, Chen S-L et al (2016) Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation: an updated meta-



- analysis of randomized control trials and observational studies. *Int J Cardiol* 216:133–139
345. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elgendy AY, Bavry AA (2016) Outcomes with intravascular ultrasound-guided stent implantation: a meta-analysis of randomized trials in the era of drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 9(4):e003700
  346. Shin D-H, Hong S-J, Mintz GS, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G et al. (2016) Effects of intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided new-generation drug-eluting stent implantation: meta-analysis with individual patient-level data from 2345 randomized patients. *JACC Cardiovasc Interv* 9(21):2232–2239
  347. Bezerra HG, Attizzani GF, Sirbu V, Musumeci G, Lortkipanidze N, Fujino Y et al (2013) Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound to evaluate coronary artery disease and percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 6(3):228–236
  348. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, DeJoseph Gauthier D et al (2003) Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart Br Card Soc* 89(3):317–320
  349. Wijns W, Shite J, Jones MR, Lee SWL, Price MJ, Fabbiocchi F et al (2015) Optical coherence tomography imaging during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study. *Eur Heart J* 36(47):3346–3355
  350. Habara M, Nasu K, Terashima M, Kaneda H, Yokota D, Ko E et al (2012) Impact of frequency-domain optical coherence tomography guidance for optimal coronary stent implantation in comparison with intravascular ultrasound guidance. *Circ Cardiovasc Interv* 5(2):193–201
  351. Kang S-J, Mintz GS, Akasaka T, Park D-W, Lee J-Y, Kim W-J, Lee S-W, Kim YH, Whan Lee C, Park S-W, Park S-J. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2011;123:2954–2963.
  352. Soeda T, Uemura S, Park S-J, Jang Y, Lee S, Cho J-M, Kim S-J, Vergallo R, Minami Y, Ong DS, Gao L, Lee H, Zhang S, Yu B, Saito Y, Jang I-K. Incidence and clinical significance of poststent optical coherence tomography findings. One-year followup study from a Multicenter Registry. *Circulation* 2015;132:1020–1029.
  353. 34 Choi S-Y, Witzenbichler B, Maehara A, Lansky AJ, Guagliumi G, Brodie B, Kellett MA, Dressler O, Parise H, Mehran R, Dangas GD, Mintz GS, Stone GW. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONSAMI) substudy. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:239–247.
  354. 35 Alfonso F, Suárez A, Angiolillo DJ, Sabatè M, Escaned J, Moreno R, Hernández R, Bañuelos C, Macaya C. Findings of intravascular ultrasound during acute stent thrombosis. *Heart* 2004;90:1455–1459.
  355. 36 Lee CW, Kang S-J, Park D-W, Lee S-H, Kim Y-H, Kim J-J, Park S-W, Mintz GS, Park S-J. Intravascular ultrasound findings in patients with very late stent thrombosis after either drug-eluting or bare-metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1936–1942.
  356. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk T, Malik N, Alfonso F, Xhepa E, De Cock D, Komukai K, Tada T, Cuesta J, Sirbu V, Feldman LJ, Neumann FJ, Goodall AH, Heestermans T, Buyschaert I, Hlinomaz O, Belmans A, Desmet W, Ten Berg JM, Gershlick AH, Massberg S, Kastrati A, Guagliumi G, Byrne RA; Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PREvention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Consortium. *Circulation* 2017;136:1007–1021.

357. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, Vanzetto G, Barnay P, Trouillet C, Rioufol G, Range´ G, Teiger E, Delaunay R, Dubreuil O, Lhermusier T, Mulliez A, Levesque S, Belle L, Caussin C, Motreff P. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J* 2016;37: 1208–1216.
358. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, Jørgensen E, Kelbæk H, Pilgrim T, Caussin C, Zanchin T, Veugeois A, Abildgaard U, Ju´ni P, Cook S, Koskinas KC, Windecker S, Ra´ber L. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation* 2016;133:650–660.
359. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
360. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, Baan J, Vis MM, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376:2319–2328.
361. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, Onuma Y, Simonton C, Zhang Z, Stone GW. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet* 2017;390:760–772.
362. Ali ZA, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, Chevalier B, Vu MT, Zhang Z, Simonton CA, Serruys PW, Stone GW. Three-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation* 2018;137:464–479.
363. Cuculi F, Puricel S, Jamshidi P, Kallinikou Z, Toggweiler S, Weissner M, Mu´nzel T, Cook S, Gori T. Optical coherence tomography findings in bioresorbable vascular scaffolds thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002518.
364. Karanasos A, Van Mieghem N, van Ditzhuijzen N, Felix C, Daemen J, Autar A, Onuma Y, Kurata M, Diletti R, Valgimigli M, Kauer F, van Beusekom H, de Jaegere P, Zijlstra F, van Geuns R-J, Regar E. Angiographic and optical coherence tomography insights into bioresorbable scaffold thrombosis: single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002369.
365. Ra´ber L, Brugaletta S, Yamaji K, O’Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, Taniwaki M, Onuma Y, Freixa X, Eberli FR, Serruys PW, Joner M, Sabate´ M, Windecker S. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1901–1914.
366. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand, Daemen J, Wiebe J, Nef H, Adriaenssens T, Loh JP, Lattuca B, Wykrzykowska JJ, Gomez-Lara J, Timmers L, Motreff P, Hoppmann P, Abdel-Wahab M, Byrne RA, Meincke F, Boeder N, Honton B, O’Sullivan CJ, Ielasi A, Delarche N, Christ G, Lee JKT, Lee M, Amabile N, Karagiannis A, Windecker S, Ra´ber L. Mechanism of very late scaffold thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2330–2344.
367. Lorenz Raber, Gary S. Mintz<sup>2</sup>, Konstantinos C. Koskinas<sup>1</sup>, Thomas W. Johnson<sup>3</sup>, Niels R. Holm<sup>4</sup>, Yoshinubo Onuma<sup>5</sup>, Maria D. Radu<sup>6</sup>, Michael Joner<sup>7,8</sup>, Bo Yu<sup>9</sup>, Haibo Jia<sup>9</sup>, Nicolas Meneveau<sup>10,11</sup>, Jose M. de la Torre Hernandez<sup>12</sup>, Javier Escaned<sup>13</sup>, Jonathan Hill<sup>14</sup>, Francesco Prati<sup>15</sup>, Antonio Colombo<sup>16</sup>, Carlo di

- Mario<sup>17</sup>, Evelyn Regar<sup>18</sup>, Davide Capodanno<sup>19</sup>, William Wijns<sup>20</sup>, Robert A. Byrne<sup>21</sup>, and Giulio Guagliumi<sup>22\*</sup> et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions *European Heart Journal* (2018) 39, 3281–3300]
368. Hong S-J, Kim B-K, Shin D-H, Nam C-M, Kim J-S, Ko Y-G et al (2015) Effect of intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JAMA* 314(20):2155–2163
  369. Liu J, Maehara A, Mintz GS, Weissman NJ, Yu A, Wang H, Mandinov L, Popma JJ, Ellis SG, Grube E, Dawkins KD, Stone GW. An integrated TAXUS IV, V, and VI intravascular ultrasound analysis of the predictors of edge restenosis after bare metal or paclitaxel-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 103:501-6
  370. Nishida T, Colombo A, Briguori C, Stankovic G, Albiero R, Corvaja N, Finci L, Di Mario C, Tobis JM. Outcome of nonobstructive residual dissections detected by intravascular ultrasound following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 89:1257–62.
  371. Lowe H, Narula J, Fujimoto J, Jang I. Intracoronary Optical Diagnostics: Current Status, Limitations, and Potential. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 12, 1257–70.
  372. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, Shen ZJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Sarno G, Schultz C, van Geuns RJ, Ligthart J, Regar E. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach. *Heart* 2009; 95: 1913–19.
  373. Alcock R, Yong A, Chow V, Cheruvu C, Alipradi-Costa B, Lowe H, Kritharides L, Brieger D . Acute coronary syndrome and stable artery disease: Are they so different? Long term outcomes in a contemporary PCI cohort. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1343-46.
  374. Holmes DR Jr, Holubkov R, Vlietstra RE, Kelsey SF, Reeder GS, Dorros G, Williams DO, Cowley MJ, Faxon DP, Kent KM, et al., for the Co-Investigators of the National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Comparison of procedural complications during percutaneous transluminal angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1149 –55.
  375. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115:2344-51.
  376. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1: 307– 310.
  377. Kubo T, Imanishi T, Kitabata H, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Takarada S, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T. Optical coherence tomography study between patients with unstable and stable angina pectoris: A serial optical comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:475-84
  378. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, Shen ZJ, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, van Geuns RJ, Ligthart J, Regar E. Relation between plaque type and dissections at the edges after stent implantation: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2011; 150:151-5.
  379. Radu MD, Raber L, Heo J, Gogas BD, Jorgensen E, Kelbak H, Muramatsu T, Farooq V, Helqvist S, Garcia-Garcia HM, Windecker S, Saunamaki K, Serruys PW. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *Eurointervention* 2014; 9:1085-94.

380. Legutko J, Jakala J, Mintz GS, Wizimirski M, Rzeszutko L, Partyka L, Mrevlje B, Richter A, Margolis P, Kaluza GL, Dudek D Virtual histology-intravascular ultrasound assessment of lesion coverage after angiographically- guided stent implantation in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109:1405-10.
381. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. New insights by optical coherence tomography into differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-ST-elevation myocardial infarction and STElevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2011; 161: 1192-99.
382. Schwarzacher S, Metz J, Yock, P, Fitzgerald PJ. Vessel Tearing at the Edge of Intracoronary Stents Detected With Intravascular Ultrasound Imaging. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1977; 40:152-55.
383. Choi SY, Witzenbichler B, Maehara A, Lansky AJ, Guagliumi G, Brodie B, Kellett MA Jr, Dressler O, Parise H, Mehran R, Dangas GD, Mintz GS, Stone GW. Intravascular Ultrasound Findings of Early Stent Thrombosis After Primary Percutaneous Intervention in Acute Myocardial Infarction A Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Substudy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:239-247.
384. Costa MA, Angiolillo DJ, Tannenbaum M, Driesman M, Chu A, Patterson J, Kuehl W, Battaglia J, Dabbons S, Shamoon F, Flieshman B, Niederman A, Bass TA; STLLR Investigators. Impact of stent deployment procedural factors on long-term effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents (final results of the multicenter prospective STLLR trial) *Am J Cardiol* 2008;101:1704-11
385. Costa MA, Simon DL. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111: 2257-73.
386. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, Canos D, Castagna M, Weissman NJ, Waksman R. Predictors of subacute stent thrombosis. Results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 108:43-47.
387. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 2002 25;105:2974-80
388. Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Kutys R, Ladich ER, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *Eur Heart J.* 2013; 34:3304-3313
389. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato M, Feit F, Bhatt D, Slater J. Short and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents. A mixed-treatment comparison analysis of 117,762 patients-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873-91
390. Chen M, John J, Chew D, Lee D, Ellis S, Bhat T D. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-64