



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΗΣ**

«Ν.Σ ΧΡΗΣΤΕΑΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ

**Μελέτη νέων βιοδεικτών σε ασθενείς με ανεύρυσμα
ανιούσης θωρακικής αορτής**

ΜΑΡΙΝΑ-ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

Στη μητέρα μου

Στη γιαγιά μου

Στη θεία μου

Ημερομηνία αίτησης: 25/07/2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 31/10/2017

Μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Αναπληρωτής Καθηγητής Δημήτριος Ηλιόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Χρήστος Βερούκοκος

Καθηγητής Δημήτριος Δημητρούλης

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 3/11/2017

Πρώτη έκθεση προόδου : 11/07/2018

Δεύτερη έκθεση προόδου : 19/05/2020

Τρίτη έκθεση προόδου : 10/12/2022

Ημερομηνία κατάθεσης της διατριβής: 28/04/2023

Ημερομηνία παρουσίασης της διατριβής: 8/06/2023

Βαθμός: Άριστα

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής

Καθηγητής Γεράσιμος Σιάσος

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Δημήτριος Ηλιοπούλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

2. Χρήστος Βερύκοκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

3. Δημήτριος Δημητρούλης

Τακτικός Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

4. Κωνσταντίνος Κόντζογλου

Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

5. Κωνσταντίνος Τούτουζας

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

6. Σπυρίδων Δευτεραίος

Τακτικός Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

7. Κωνσταντίνα Αγγέλη

Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ
ΚΕΙΜΕΝΟ**

« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

« ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟ ΘΕΟ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ . ΟΤΙ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ . ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ. ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ .

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΘΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΔΙΔΟΝΤΑΣ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΕΥΧΟΜΑΙ ΝΑ ΕΧΩ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΘΕΟΥ ΣΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

*Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνωμών
του συγγραφέα».*

N. 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	12
Βιογραφικό Σημείωμα.....	14
Αντί Προλόγου	27
Κατάλογος Γραφημάτων	28
Κατάλογος Εικόνων	30
Κατάλογος Πινάκων	32
Γενικό Μέρος.....	33
1.1 Ανατομία Αορτής.....	33
1.1.1 Θωρακική Αορτή.....	34
1.1.2 Κοιλιακή Αορτή	37
1.1.3. Αορτικό Τοίχωμα	39
1.2 Ανεύρυσμα.....	41
1.2.1 Ιστορική αναδρομή.....	41
1.2.2. Ορισμοί και Ανατομικές δομές	44
1.2.3 Ταξινόμηση Ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής	47
1.2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα για τα ανευρύσματα	53
1.2.5 Ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής.....	56
1.2.6 Αιτιολογία των θωρακικών ανευρυσμάτων	58
1.2.7 Συμπτωματολογία των θωρακικών ανευρυσμάτων.....	62
1.2.8 Παθοφυσιολογία των θωρακικών ανευρυσμάτων.....	66
1.2.9 Διαφορική διάγνωση των ανευρυσμάτων	80
1.2.10 Απεικονιστικές εξετάσεις των ανευρυσμάτων	82
1.2.11 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις	91
1.2.12 Κατευθυντήριες οδηγίες (2014) για τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής	103
1.2.12.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής... ..	104
1.2.12.2 Κατευθυντήριες οδηγίες για την επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας με ή χωρίς αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής με σωληνωτό μόσχευμα	109
1.2.12.3 Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του οξέος διαχωρισμού της αορτικής ρίζας ή της ανιούσας θωρακικής αορτής	110
1.3 Βιοδείκτες.....	114
1.3.1 Ορισμός.....	114
1.3.2 Πλεονεκτήματα της χρήσης βιοδεικτών	116

1.3.3 Χρήσεις βιοδεικτών	117
1.3.4 Ταυτοποίηση βιοδεικτών	118
1.3.5 Προβλήματα αναφορικά με τη χρήση βιοδεικτών	119
1.3.6 Επιλέγοντας το βέλτιστο βιοδείκτη	122
Ειδικό Μέρος	124
1. Σκοπός της μελέτης	124
2. Υλικό και μέθοδοι	124
2.1. Πληθυσμός ασθενών.....	124
2.2. Διάγνωση ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής.....	131
2.3. Αιμοληψία.....	133
2.4 Βιοχημική ανάλυση	134
2.5. Πρωτεομική ανάλυση	135
2.6. Αρχή της ανάλυσης Luminex.....	137
2.7. Στατιστική ανάλυση	138
3. Αποτελέσματα.....	139
3.1. Δημογραφικά δεδομένα	139
3.1.1 Δημογραφικά Στοιχεία.....	140
3.1.2 Τρόπος Ζωής	144
3.1.3 Κλινική Φυσική Εξέταση.....	145
3.2. Αξιολόγηση του D-Dimer ως δυνητικού διαγνωστικού βιοδείκτη για το ΑΑΘΑ	147
3.3. Πρωτεομική ανάλυση για τη διερεύνηση πιθανών διαγνωστικών βιοδεικτών για το ΑΑΘΑ	150
3.4. Διαγνωστική απόδοση των ταυτοποιημένων πρωτεϊνών.....	155
3.5. Πρωτεομική ανάλυση για τη διερεύνηση της ειδικότητας των δυνητικών βιοδεικτών για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ	158
4. Συζήτηση	165
5. Συμπεράσματα	190
Περίληψη.....	191
Abstract	194
Βιβλιογραφία	197

Ευχαριστίες

Η πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη χωρίς την καθοδήγηση και συμπαράσταση εκλεκτών και έμπειρων καθηγητών, συναδέλφων και φίλων, προς τους οποίους οφείλω να εκφράσω τις βαθύτατες ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Δ. Ηλιόπουλο, για τις πολύτιμες υποδείξεις και συμβουλές καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου, τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής κ. Χ. Βερύκοκο, καθώς και στον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Δ. Δημητρούλη για τις χρήσιμες συστάσεις και παραινέσεις τους και για την εξαιρετική συνεργασία τους.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κα Δ. Περρέα για την έγκριση της να εκπονήσω τη διδακτορική μου διατριβή στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Σ. Χρηστέας», την αμέριστη υποστήριξη και ενθάρρυνση της και τα πολλά ερεθίσματα που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής αυτής. Πολύ περισσότερο όμως την ευχαριστώ γιατί μου έδωσε τη δυνατότητα να εξελιχθώ μέσα από το Εργαστήριο και να αρχίσω τα βήματα μου στο εξωτερικό. Η επίδραση της στην επαγγελματική μου καριέρα, καθώς και η βαθιά ηθική και συναισθηματική της στήριξη, επέδρασαν καταλυτικά στη διαμόρφωση μου και αυτές οι λίγες γραμμές δεν μπορούν να εκφράσουν την εκτίμηση και την ευγνωμοσύνη μου.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον Καθηγητή του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου κ. Λ. Αλεξόπουλο για την καθοριστική συμβολή του στην επεξεργασία των δειγμάτων της έρευνας και για τις χρήσιμες συμβουλές που μου προσέφερε. Η εμπιστοσύνη του προς το πρόσωπο μου και οι παραινέσεις του στήριξαν αποφασιστικά τις προσπάθειες μου κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκίδος και τους ιατρούς της Καρδιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου που μου επέτρεψαν να συνεργαστώ μαζί τους για τη συλλογή των δειγμάτων, καθώς και για την καθοδήγηση που μου παρείχαν σε κάθε στάδιο της μελέτης μου. Μου εμπιστεύθηκαν τα δείγματα των ασθενών τους και με βοήθησαν σε κάθε δυσχέρεια που ανέκυπτε.

Πολλές ευχαριστίες επίσης οφείλω σε δύο μέλη της ομάδας του κ. Αλεξόπουλου και την εταιρία Protatonce, τις Βιολόγους Βασιλική Πλιάκα και Αγγελική Μήνια για την ηθική συμπαράσταση και την πρακτική τους βοήθεια, την άψογη συνεργασία και τις χρήσιμες συμβουλές τους.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής Ιατρούς Ηλία Δουλάμη και Ασπασία Τζανή και τον Βιολόγο Παναγιώτη Κωνσταντόπουλο για την πάντα χαρούμενη διάθεση τους και την από κοινού αντιμετώπιση των δυσκολιών στα πολυάριθμα πειραματικά πρωτόκολλα που ελάμβαναν χώρα καθημερινά στο Εργαστήριο.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μητέρα μου για την άνευ όρων αγάπη και στήριξή της όλα τα χρόνια της ζωής μου. Δεν υπάρχουν αρκετά λόγια για να εκφράσω πόσο ευγνώμων της είμαι για όλα όσα έχει κάνει για μένα. Χωρίς αυτή δεν θα είχα φτάσει ως εδώ.

Βιογραφικό Σημείωμα

Προσωπικά Στοιχεία

Όνοματεπώνυμο: Αφροδίτη Δασκαλοπούλου

Ημερομηνία Γέννησης: 21 Οκτωβρίου 1994

Τόπος Γέννησης: Μαρούσι Αττικής

E-mail : aphrodite.dask@gmail.com/aphrodite.daskalopoulou@inserm.fr

Εκπαίδευση

2017 - σήμερα: Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών με θέμα: «Μελέτη νέων βιοδεικτών σε ασθενείς με ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής».

2020-2021: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών με τίτλο «Human Physiology and Pathophysiology» Sorbonne University, Paris, France. Τίτλος μεταπτυχιακής εργασίας: «Impact of O-GlcNAcylation on Inflammasome sensors».

2019-2020: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών με τίτλο «Integrative Biology and Physiology» με εξειδίκευση στον τομέα Nutrition, Quality and Health, Sorbonne University, Paris, France. Τίτλος μεταπτυχιακής εργασίας: «Identification of novel therapeutic properties that may prevent cardiovascular events».

2013-2017: Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Βαθμός Πτυχίου: 7,81). Τίτλος πτυχιακής

εργασίας: Μελέτη της βασπίνης σε πειραματικό μοντέλο ήπιου διαβήτη (πειραματική μελέτη σε επίμυες Wistar).

2000-2012: Αρσάκειο Τοσίτσειο Σχολείο Εκάλης, Αθήνα (Βαθμός Απολυτηρίου: 19,5).

Εκπαιδευτική Εμπειρία

Δεκέμβριος 2021: Εκπαιδεύτρια στα Εργαστήρια του Υποχρεωτικού Μαθήματος «Biology for Medical Students» της Ιατρικής Σχολής, του Sorbonne Université, Paris.

Ιούλιος 2017 - Νοέμβριος 2018: Επιστημονικός Συνεργάτης στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής «Ν. Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Ιούνιος 2018: Συμμετοχή στη Διδασκαλία του Κατ'επιλογήν Υποχρεωτικού Μαθήματος «Πειραματική και Κλινική Έρευνα» της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ιούνιος 2018: Εκπαιδεύτρια στα Εργαστήρια του Κατ'επιλογήν Υποχρεωτικού Μαθήματος «Πειραματική και Κλινική Έρευνα» της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

27-29 Απριλίου 2018: Εκπαιδεύτρια στο Workshop του 24^{ου} Συνεδρίου της Επιστημονικής Εταιρείας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, με τίτλο: «Experimental Animal Management and Basic Clinical Skills at the Research Level».

Επαγγελματική Εμπειρία

Φεβρουάριος 2023- Σήμερα: Μόνιμη θέση ερευνήτριας στο Laboratory of Childhood genetic Diseases UMR_S933 του Armand-Trousseau Hospital, Paris, France

Οκτώβριος 2021- Σεπτέμβριος 2022: Ερευνήτρια στο Laboratory of Childhood genetic Diseases UMR_S933 του Armand-Trousseau Hospital, Paris, France.

Οκτώβριος 2020 - Ιούνιος 2021: Πρακτική Άσκηση στο Laboratory of Childhood genetic Diseases UMR_S933 του Armand-Trousseau Hospital, Paris, France. Τίτλος: «Study of the O-glycosylation status of inflammasome proteins».

Μάιος 2020 - Ιούλιος 2020: Πρακτική Άσκηση στο Institute of Biology Paris-Seine του Université Paris 6 – Sorbonne Université, Paris. Τίτλος: «Identification of new therapeutic properties of a drug to prevent acute cardiovascular accidents».

Ιανουάριος 2019 - Απρίλιος 2019: Πρακτική Άσκηση στο Laboratory of Childhood genetic Diseases UMR_S933 του Armand-Trousseau Hospital, Paris, France στα πλαίσια του Προγράμματος Erasmus+ Traineeship. Τίτλος: «Cell death Signaling in Auto-inflammation».

Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2018: Υπεύθυνη ελέγχου παραγωγής και κυκλοφορίας προϊόντων. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ).

Μάρτιος - Απρίλιος 2017: Εθελοντική Εργασία στο Athens Science Festival 2017 στον Τομέα Βοτανικής.

Δεκέμβριος 2016 - Ιούνιος 2017: Πρακτική Άσκηση στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν. Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

2014 - 2017: Εθελοντικά μαθήματα Βιολογίας σε Μαθητές Γενικού Λυκείου για Προετοιμασία σε Πανελλαδικές Εξετάσεις.

Γλώσσες

Ελληνικά

Αγγλικά (Examination for the Certificate of Proficiency in English (ECPE), University of Michigan)

Γαλλικά (Sorbonne I)

Ψηφιακές Δεξιότητες

Άρτια γνώση χειρισμού Windows Vista/Xp/2008/2010

Άρτια γνώση χειρισμού Microsoft Office (Word/Excel/Powerpoint)

Άρτια γνώση χειρισμού Βάσεων Δεδομένων (Pubmed, Uniprot, Genbank, REACTOME, BLAST, FastA, T-coffee, Graphpad, SPSS, ImageJ)

Δημοσιεύσεις

1. **Aphrodite Daskalopoulou.**, Sotiria Giotaki, Konstantina Toli., Aggeliki Minia, Vicky Pliaka, Leonidas Alexopoulos, Gerasimos Deftereos, Konstantinos Iliodromitis, Dimitrios Dimitroulis, Gerasimos Siasos, Christos Verikokos, Dimitrios Iliopoulos. 2023. Targeted Proteomic Analysis of Patients with Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *Biomedicines* 11, 1273. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051273>
2. Camille Louvrier, Fawaz Awad, Anne Cosnes, Elma El Khouri, Eman Assrawi, **Aphrodite Daskalopoulou**, Bruno Copin, H el ene Bocquet, Sandra Chantot Bastaraud, Angela Arenas Garcia, Florence Dastot Le Moal , Pierre De La Grange, Philippe Duquesnoy, Chiara I Guerrera, William Piterboth, Nicolas Ortonne, Olivier Chosidow, Sonia A Karabina, Serge Amselem, Irina Giurgea. “RNF213-associated urticarial lesions with hypercytokinemia.” *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 150,6 (2022): 1545-1555. doi:10.1016/j.jaci.2022.06.016.
3. Camille Louvrier, Elma El Khouri, Martine Grall Lerozey, Malaika Mohammad, Eman Assrawi, **Aphrodite Daskalopoulou**, Angela Arenas Garcia, Bruno Copin, William Piterboth, Florence Dastot Le Moal, Sonia A Karabina, Serge Amselem, Irina Giurgea. “De novo gain-of-function variations in LYN lead to an early onset systemic autoinflammatory disorder.” *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 10.1002/art.42354. 19 Sep. 2022, doi:10.1002/art.42354.
4. Stella Lioudaki, Christos Verikokos, Grigorios Kouraklis, Nikolaos Kontopodis, Georgios Markakis, Christos Ioannou, **Aphrodite Daskalopoulou**, Despina Perrea, Christos Klonaris. “Paraoxonase-1 and

- Symptomatic Status in Carotid Artery Disease.” *Annals of vascular surgery* vol. 64 (2020): 355-360. doi:10.1016/j.avsg.2019.07.020.
5. Narjes Nasiri Ansari, Flora Spentza, Georgios K Dimitriadis, Aphrodite Daskalopoulou, Angeliki Karapanagioti, Gerasimos Siasos, Evi Lianidou, Athanasios G Papavassiliou, Eva Kassi, Harpal S Randeva. “Orexin-A Exerts Equivocal Role in Atherosclerosis Process Depending on the Duration of Exposure: In Vitro Study.” *Nutrients* vol. 12,1 53. 24 Dec. 2019, doi:10.3390/nu12010053.
 6. Ilias P Doulamis, Aspasia Tzani, Panagiotis Konstantopoulos, **Afroditi Daskalopoulou**, Theodoros Spinos, Evanthia Bletsas, Dimitra Mitsopoulou, Marianna Spinou, Maria Evgenia Brinia, Konstantinos Palaiopanos, Laskarina Maria Korou, Despina N Perrea, Nicholas L Katsilambros. “Experimental hypogonadism: insulin resistance, biochemical changes and effect of testosterone substitution.” *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* vol. 30,3 10.1515/jbcpp-2018-0118. 4 May. 2019, doi:10.1515/jbcpp-2018-0118.
 7. Christos Dimopoulos, Christos Damaskos, Marios Papadakis, Nikolaos Garmpis, Konstantinos Kontzoglou, Despina Perrea, Stavros Moraitis, **Afroditi Daskalopoulou**, Irini Papaspirou, Sotirios Georgopoulos, Nikolaos Nikiteas. “Expression of S100B Protein in Ischemia/Reperfusion-Induced Brain Injury After Cyclosporine Therapy: A Biochemical Serum Marker with Prognostic Value?.” *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* vol. 25 1637-1644. 3 Mar. 2019, doi:10.12659/MSM.912810.

8. Ilias P Doulamis, Panagiotis Konstantopoulos, Aspasia Tzani, Asier Antoranz, Angeliki Minia, **Afroditi Daskalopoulou**, Anestis Charalampopoulos, Leonidas Alexopoulos, Depsina N Perrea, Evangelos Menenakos. “Visceral white adipose tissue and serum proteomic alternations in metabolically healthy obese patients undergoing bariatric surgery.” *Cytokine* vol. 115 (2019): 76-83. doi:10.1016/j.cyto.2018.11.017.
9. Ioannis Bakoyiannis, **Afrodite Daskalopoulou**, Vasilios Pergialiotis, Despina Perrea. “Phytochemicals and cognitive health: Are flavonoids doing the trick?.” *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 109 (2019): 1488-1497. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.086.
10. Aspasia I Tzani, Ilias P Doulamis, Panagiotis S Konstantopoulos, Ermioni D Pasiou, **Afrodite Daskalopoulou**, Dimitrios C Iliopoulos, Ioannis V Georgiadis, Nikolaos Kavantzias, Stavros K Kourkoulis, Despina N Perrea. “Chios mastic gum decreases renin levels and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertensive rats.” *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 105 (2018): 899-906. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.067.
11. N Garmpis 1, C Damaskos, A Garmpi, E Spartalis, E Kalampokas, T Kalampokas, G-A Margonis, D Schizas, N Andreatos, A Angelou, A Lavaris, A Athanasiou, K G Apostolou, M Spartalis, Z Damaskou, **A Daskalopoulou**, E Diamantis, K Tsivelekas, A Alavanos, S Valsami, M M Moschos, A Sampani, A Nonni, E A Antoniou, D Mantas, G Tsourouflis, K Markatos, K Kontzoglou, D Perrea, N Nikiteas, A Kostakis, D Dimitroulis. “Targeting histone deacetylases in endometrial cancer: a paradigm-shifting therapeutic

- strategy?." European review for medical and pharmacological sciences vol. 22,4 (2018): 950-960. doi:10.26355/eurrev_201802_14376.
12. Nikolaos Garmpis, Christos Damaskos, Anna Garmpi, Emmanouil Kalampokas, Theodoros Kalampokas, Eleftherios Spartalis, **Afrodite Daskalopoulou**, Serena Valsami, Michael Kontos, Afroditi Nonni, Konstantinos Kontzoglou, Despina Perrea, Nikolaos Nikiteas, Dimitrios Dimitroulis. "Histone Deacetylases as New Therapeutic Targets in Triple-negative Breast Cancer: Progress and Promises." Cancer genomics & proteomics vol. 14,5 (2017): 299-313. doi:10.21873/cgp.20041.
13. P. Konstantopoulos, A. Tzani, I. P. Doulamis, A. Minia, A. Antoranz, **A. Daskalopoulou**, G. Marinos, L. Alexopoulos, D. N. Perrea. "Attenuation of high-fat diet induced metabolic syndrome in rodents treated with *Crocus sativus*." Hell J Atheroscler 2017; 8: 99-109.
14. Christos Damaskos, Nikolaos Garmpis, Serena Valsami, Michael Kontos, Eleftherios Spartalis, Theodoros Kalampokas, Emmanouil Kalampokas, Antonios Athanasiou, Demetrios Moris, **Afrodite Daskalopoulou**, Spyridon Davakis, Gerasimos Tsourouflis, Konstantinos Kontzoglou, Despina Perrea, Nikolaos Nikiteas, Dimitrios Dimitroulis. "Histone Deacetylase Inhibitors: An Attractive Therapeutic Strategy Against Breast Cancer." Anticancer research vol. 37,1 (2017): 35-46. doi:10.21873/anticanres.11286.
15. Eleana Gkioka, Laskarina Maria Korou, **Afrodite Daskalopoulou**, Angelica Misitzi, Eleni Batsidis, Ioannis Bakoyiannis, Vasilios Pergialiotis. "Prenatal cocaine exposure and its impact on cognitive functions of offspring: a pathophysiological insight." Reviews in the neurosciences vol. 27,5 (2016): 523-34. doi:10.1515/revneuro-2015-0064.

16. Ioannis Bakoyiannis, Eleana Gkioka, **Afrodite Daskalopoulou**, Laskarina-Maria Korou, Despina Perrea, Vasilios Pergialiotis. “An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency.” *Reviews in the neurosciences* vol. 26,4 (2015): 479-88. doi:10.1515/revneuro-2015-0012.

Ελεύθερες Ανακοινώσεις

1. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (1-3 Δεκεμβρίου 2022), Αθήνα: «Πρωτομική ανάλυση ασθενών με υποκλινικό ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής».
2. 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (8-11 Ιουνίου 2018), Βαρκελώνη: «Effects of Chios Mastic Gum administration in an experimental rat model of hypertension: Biomechanical and Histological study of aorta».
3. 86th European Atherosclerosis Society Congress, (5-8 Μαΐου 2018), Λισαβόνα: «Tumor necrosis factor (TNF) superfamily members 10 and 12 are associated with the metabolic health status of morbid obese patients».
4. 86th European Atherosclerosis Society Congress, (5-8 Μαΐου 2018), Λισαβόνα: «Peroxisome proliferative activatinf factor- α mediated effects of Chios Mastic Gum (CMG) in an experimental model of diet-induced atherosclerosis».
5. 5ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα: «Νεότερα στη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης», (21 Απριλίου 2018), Αθήνα: «Επίδραση της Μαστίχας Χίου στην αθηροσκλήρωση».

Posters

1. 11e Assises de Génétique Humaine et Médicale, (2-4 Φεβρουαρίου 2022), Γαλλία: «Identification et caractérisation fonctionnelle de nouveaux variantes A20».
2. Année universitaire 2019-2020 M1 orientation Nutrition, Qualité et Santé, Sorbonne Université «Le ciblage du récepteur PGI2 avec une nouvelle drogue est susceptible de prévenir les accidents cardiovasculaires aigus».
3. 8th Congress of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO-EC), (17-19 Μαΐου 2018), Αθήνα: «Metabolic health alters the levels of TNF related apoptosis inducing ligand (TRAIL) and TNF weak inducer of apoptosis (TWEAK) in patients undergoing bariatric surgery».
4. 86th European Atherosclerosis Society Congress, (5-8 Μαΐου 2018), Λισαβόνα: «Crocus sativus effects on Vaspin levels in diabetic rats».
5. 86th European Atherosclerosis Society Congress, (5-8 Μαΐου 2018), Λισαβόνα: «Proteomic discovery of biomarkers associated with morbid obesity in patients undergoing bariatric surgery».
6. 86th European Atherosclerosis Society Congress, (5-8 Μαΐου 2018), Λισαβόνα: «PPAR alpha independent anti-inflammatory effects of fenofibrate in a transgenic model of atherosclerosis».
7. 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης,(29 – 31 Μαρτίου 2018) Αθήνα: «Οξεία και χρόνια επίδραση της Μαστίχας Χίου σε πειραματικό μοντέλο υπέρτασης: Εμβιομηχανική και Ιστολογική Μελέτη της αορτής».

8. 7ο Πανελλήνιο Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας (1-2 Δεκεμβρίου 2017), Αθήνα: «Μελέτη της Βασπίνης σε Πειραματικό Μοντέλο Σακχαρώδους Διαβήτη».
9. 7ο Πανελλήνιο Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας (1-2 Δεκεμβρίου 2017), Αθήνα: «Επίδραση της Ορμονικής Υποκατάστασης στο Γλυκαιμικό και Λιπιδαιμικό Προφίλ υπογοναδικών αρσενικών επίμυων».

Παρακολούθηση Επιστημονικών Συνεδρίων και Μαθημάτων

Immunaid's Annual Meeting (2-4 Οκτωβρίου 2022), Αθήνα, Ελλάδα.

11^e Assises de Génétique Humaine et Médicale 2022 (1-4 Φεβρουαρίου 2022), Rennes, Γαλλία.

EAS Advanced Course on Epidemiology and Genetics of Atherosclerosis and Causality of Risk Factors», (10-12 Οκτωβρίου 2018), University of Copenhagen, Κοπεγχάγη.

2018 Lectures in Biology and Chemistry: Eukaryotic Transcription and its Regulation» (16-20 Ιουνίου 2018), Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο, Κρήτη.

86th European Atherosclerosis Society Congress, (5-8 Μάιου 2018), Λισαβόνα.

5^o Εκπαιδευτικό Μάθημα με τίτλο: «Τα νεότερα στη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης» (21 Απριλίου 2018), Αθήνα.

18^o Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης (29-31 Μαρτίου 2018), Αθήνα.

7ο Πανελλήνιο Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας (1-2 Δεκεμβρίου 2017), Αθήνα.

68ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (10-12 Νοεμβρίου 2017), Αθήνα.

7ο Εκπαιδευτικό Μάθημα με θέμα: «Νέες μελέτες υπολιπιδαιμικών και αντιπερτασικών φαρμάκων» (2 Νοεμβρίου 2017), Αθήνα.

15th Symposium on New Molecules in Cancer Therapeutics (11-12 Νοεμβρίου 2016).

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας (12-14 Δεκεμβρίου 2013), Αθήνα.

Φροντιστήριο Εργαστηριακής Ανοσολογίας με τίτλο: «Αναζήτηση και Αξιολόγηση Αυτοαντισωμάτων στην καθημερινή Κλινική πράξη» (12 Δεκεμβρίου 2013), Αθήνα.

64ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (6-8 Δεκεμβρίου 2013), Αθήνα.

Υποτροφίες

10-12 Οκτωβρίου 2018: Υποτροφία της European Atherosclerosis Society για την παρακολούθηση των Μαθημάτων με τίτλο: «EAS Advanced Course on Epidemiology and Genetics of Atherosclerosis and Causality of Risk Factors», University of Copenhagen, Κοπεγχάγη, Δανία.

16-20 Ιουνίου 2018: Υποτροφία του Ιδρύματος Ωνάση για την παρακολούθηση των Μαθημάτων με τίτλο: «2018 Lectures in Biology and Chemistry: Eukaryotic Transcription and its Regulation» Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο, Κρήτη.

Άλλη Επιστημονική Δραστηριότητα

Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τα Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα Immunaid

Μέλος της Παγκόσμιας Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

Μέλος του Ελληνικού Κολεγίου Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης.

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης.

Αντί Προλόγου

Το πρώτο σκαλί

*Εις τον Θεόκριτο παραπονιούνταν
μιά μέρα ο νέος ποιητής Ευμένης·
«Τώρα δύο χρόνια πέρασαν που γράφω
κ' ένα ειδύλιο έκαμα μονάχα.
Το μόνον άρτιόν μου έργον είναι.
Αλλοίμονον, είν' υψηλή το βλέπω,
πολύ υψηλή της Ποιήσεως η σκάλα·
και απ' το σκαλί το πρώτο εδώ που είμαι
ποτέ δεν θ' αναιβώ ο δυστυχισμένος».
Ειπ' ο Θεόκριτος· «Αυτά τα λόγια
ανάρμοστα και βλασφημίες είναι.
Κι αν είσαι στο σκαλί το πρώτο, πρέπει
νάσαι υπερήφανος κ' ευτυχισμένος.
Εδώ που έφθασες, λίγο δεν είναι·
τόσο που έκαμες, μεγάλη δόξα.
Κι αυτό ακόμη το σκαλί το πρώτο
πολύ από τον κοινό τον κόσμο απέχει.
Εις το σκαλί για να πατήσεις τούτο
πρέπει με το δικαίωμά σου νάσαι
πολίτης εις των ιδεών την πόλι.
Και δύσκολο στην πόλι εκείνην είναι
και σπάνιο να σε πολιτογραφήσουν.
Στην αγορά της βρίσκεις Νομοθέτας
που δεν γελά κανένας τυχοδιώκτης.
Εδώ που έφθασες, λίγο δεν είναι·
τόσο που έκαμες, μεγάλη δόξα».*

Κ.Π. Καβάφης, Τα Ποιήματα (1897-1918), τόμ. Α', επιμ. Γ.Π. Σαββίδης, Ίκαρος, Αθήνα 1995 (4η έκδ.), σ. 105

Κατάλογος Γραφημάτων

- Γράφημα 1.** Φύλο συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 2.** Ηλικία συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 3.** Τόπος καταγωγής συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 4.** Επαγγελματική κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 5.** Οικογενειακή κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 6.** Οικονομική κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 7.** Συχνότητα καπνίσματος συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 8.** Επίπεδα άγχους συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 9.** Επίπεδα ευτυχίας συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 10.** BMI συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.
- Γράφημα 11.** Διάμετρος ανιούσας θωρακικής αορτής, αορτικού τόξου και κατιούσας θωρακικής αορτής συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα όπως μετρήθηκαν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο.
- Γράφημα 12.** Violin plot των επιπέδων D-dimer σε δείγματα περιφερικού αίματος ασθενών με ΑΑΘΑ ανάλογα με τη διάμετρο της ανιούσας θωρακικής αορτής.
- Γράφημα 13.** Α. Διάγραμμα που απεικονίζει το ποσοστό των ατόμων ελέγχου με φυσιολογικό ή θετικό D-dimer. Β. Διάγραμμα που απεικονίζει το ποσοστό των ασθενών με ΑΑΘΑ με φυσιολογικό ή θετικό D-dimer. Θετικό D-dimer θεωρήθηκε όταν $> 0,5 \text{ mg/L}$.
- Γράφημα 14.** Στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων MFI ορού των CCL5 (Α), HBD1 (Β), ICAM1 (Γ), IL8 (Δ), TNF α (Ε) και TGFB1 (F) μεταξύ των ατόμων ελέγχου και των ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Οι κατανομές εκφράζονται με τη μορφή διαγραμμάτων violin. Οι συγκρίσεις των επιπέδων MFI των πρωτεϊνών στον ορό που δεν πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,05$) δεν απεικονίζονται.
- Γράφημα 15.** Στατιστική ανάλυση των επιπέδων MFI ορού των CXL11 (Α), FST (Β), IL1 α (C), MMP9 (D), PROK1 (Ε) και RETN (F) μεταξύ ασθενών που πάσχουν από άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Κατανομές εκφρασμένες με τη μορφή violin plots.
- Γράφημα 16.** Καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών δέκτη (ROC) για το σύνολο των ασθενών με ΑΑΘΑ έναντι όλων των ατόμων ελέγχου για κάθε έναν από τους πιθανούς βιοδείκτες.
- Γράφημα 17.** Σύγκριση διαμέτρων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ των τριών εξεταζόμενων ομάδων.

Γράφημα 18. Στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων MFI ορού των CCL5 (A), HBD1 (B), ICAM1 (C), IL8 (D), TNF α (E) και TGFB1 (F) μεταξύ ασθενών που πάσχουν από άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Κατανομές εκφρασμένες με τη μορφή violin plots.

Γράφημα 19. Στατιστική ανάλυση των επιπέδων MFI ορού των CXL11 (A), FST (B), IL1 α (C), MMP9 (D), PROK1 (E) και RETN (F) μεταξύ ασθενών που πάσχουν από άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Κατανομές εκφρασμένες με τη μορφή violin plots.

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της ανθρώπινης αορτής με τα διάφορα τμήματα της. Διακρίνονται η αορτική ρίζα, η ανιούσα αορτή, το αορτικό τόξο, η κατιούσα θωρακική αορτή και η κοιλιακή αορτή, κάτωθεν του διαφράγματος.

Εικόνα 2. Πλάγια όψη της θωρακικής αορτής με τους μεσοπλεύριους κλάδους.

Εικόνα 3. Η κοιλιακή αορτή και οι κύριοι κλάδοι της.

Εικόνα 4. Η ανατομία του αορτικού τοιχώματος με τις τρεις του στοιβάδες: το ενδοθήλιο, το μέσο χιτώνα και τον λεπτό έξω χιτώνα.

Εικόνα 5. Τύποι ανευρυσμάτων: Α. αληθές ανεύρυσμα (true aneurysm): σακοειδές (saccular), ατρακτοειδές (fusiform) και διαχωριστικό (dissection). Β. ψευδοανεύρυσμα (false aneurysm).

Εικόνα 6. Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με τα ανευρύσματα Α. Τραυματική διατομή της αορτής, Β. Ανεύρυσμα θωρακικής αορτής C. Αορτικός διαχωρισμός.

Εικόνα 7. Τύποι ανευρύσματος της θωρακικής αορτής.

Εικόνα 8. Ταξινόμηση των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων κατά Crawford και τροποποίηση κατά Safi.

Εικόνα 9. Ταξινόμηση αορτικού διαχωρισμού κατά DeBakey και Stanford.

Εικόνα 10. Σύνοψη των παραγόντων κινδύνου και των κυτταρικών και μοριακών γεγονότων που οδηγούν σε ανεύρυσμα αορτής.

Εικόνα 11. Υπερηχογράφημα καρδιάς που αποκαλύπτει την παρουσία δίπτυχης αορτικής βαλβίδας.

Εικόνα 12. Ανίχνευση αξονικής τομογραφίας (CTA) με contrast που δείχνει ένα ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής 7,5×8,3 cm.

Εικόνα 13. Μαγνητική αγγειογραφία (MRA) που απεικονίζει ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής 4,7 cm.

Εικόνα 14. Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα σε παραστερνική λήψη κατά τον επιμήκη άξονα, που δείχνει διασταλμένη αορτική ρίζα (4,4 cm) και ανιούσα αορτή (4,2 cm).

Εικόνα 15. Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα αποκάλυψε ένα σακοειδές ανεύρυσμα ανιούσας αορτής που προέρχεται από το οπίσθιο τοίχωμα της ανιούσας αορτής ακριβώς πάνω από τους κόλπους του Valsava.

Εικόνα 16. Αξονική τομογραφία (CTA) και Μαγνητική αγγειογραφία (MRA) για απεικόνιση του αορτικού διαχωρισμού.

Εικόνα 17. Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού ανευρύσματος και οι επιδράσεις διαφορετικών φαρμάκων.

Εικόνα 18. Αντικατάσταση του ανευρύσματος της ανιούσης αορτής με ευθύ συνθετικό μόσχευμα.

Εικόνα 19. Περίγραμμα της μελέτης.

Εικόνα 20. Ερωτηματολόγιο συμμετοχής στη μελέτη.

Εικόνα 21. Διάγνωση του ΑΑΘΑ με υπερηχοκαρδιογραφία και αξονική αγγειογραφία. Α. Ηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων. Ανεύρυσμα ανιούσας αορτής που εντοπίζεται στο ανώτερο τμήμα της φλεβοκομβικής συμβολής. Παραστερνική άποψη που δείχνει τη μέτρηση των διαστάσεων της αορτής στους κόλπους Valsalva (1), στη φλεβοκομβική συμβολή (2) και στην εγγύς ανιούσα αορτή (3). Β. Αξονική τομογραφία ανευρύσματος θωρακικής αορτής με ηλεκτροκαρδιογραφική πύλη.

Εικόνα 22. Αρχή της ανάλυσης Luminex.

Εικόνα 23. Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μοντέλου για τον σχηματισμό ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής (ΑΑΘΑ). Προτείνουμε ότι στο ΑΑΘΑ συμβαίνει μακροχρόνια ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της απελευθέρωσης των υπό εξέταση πρωτεϊνών (CCL5, HBD1, ICAM1, IL8, TNFα, TGFB1) από ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτή η ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα μια χαμηλού βαθμού φλεγμονή χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης που προκαλεί νόσο αντί για επιδιόρθωση, με αποτέλεσμα τη χρόνια φλεγμονή και την εξέλιξη του ΑΑΘΑ.

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Παγκόσμια ποσοστά θνησιμότητας από αορτική νόσο ταξινομημένα κατά ηλικία και φύλο.

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με σύνδρομα αορτής και ανευρύσματα.

Πίνακας 3. Γονιδιακές μεταλλαγές και χαρακτηριστικά των συνδρόμων σχετιζόμενων με ανεύρυσμα θωρακικής αορτής.

Πίνακας 4. Σύγκριση βάσει των χαρακτηριστικών μεταξύ των υφιστάμενων τρόπων απεικόνισης του ανευρύσματος.

Πίνακας 5. Κλινικές Μελέτες φαρμακευτικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση του αορτικού ανευρύσματος.

Πίνακας 6. Επεξήγηση ενδείξεων κατευθυντήριων οδηγιών.

Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας.

Πίνακας 8. Γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Πίνακας 9. P-values που προκύπτουν από ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό της σημαντικότητας με την οποία η διάμετρος της ανιούσας θωρακικής αορτής (cm) επιδρά στα επίπεδα των μετρημένων πρωτεϊνών.

Πίνακας 10. Δεδομένα για τις καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών δέκτη (ROC).

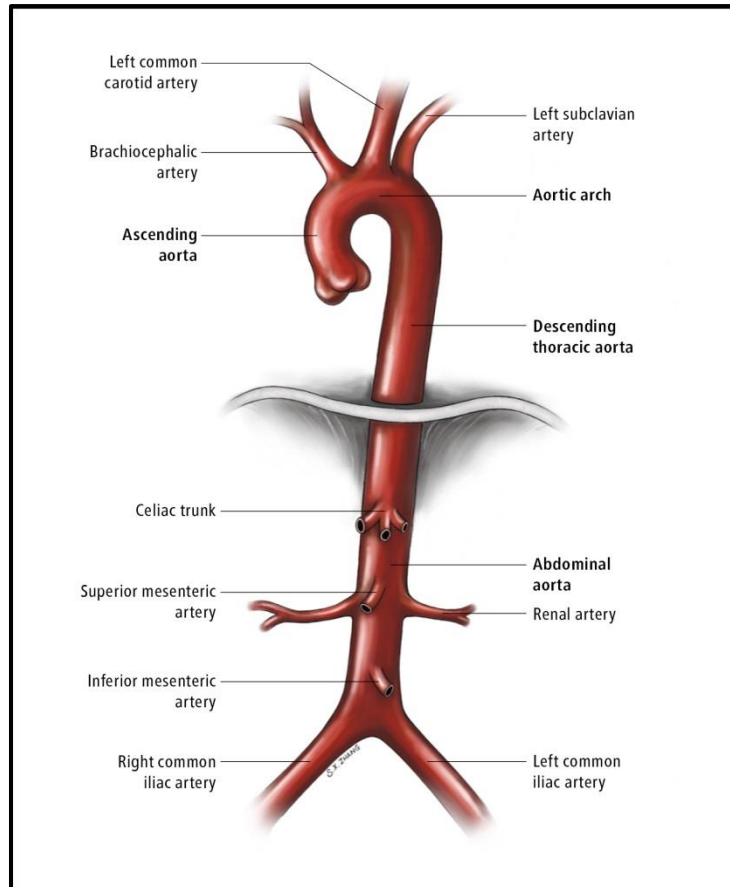
Πίνακας 11. P-values που προκύπτουν από ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό της σημαντικότητας με την οποία η διάμετρος της ανιούσας θωρακικής αορτής (cm) επιδρά στα επίπεδα των μετρημένων πρωτεϊνών.

Γενικό Μέρος

1.1 Ανατομία Αορτής

Ο όρος αορτή είναι ελληνική λέξη και προέρχεται από τη λέξη αορτίρ, η οποία αναφέρεται στο λουρί που υπάρχει σε εξοπλισμό και χρησιμεύει για να κρεμιέται στον ώμο (σε τουφέκι, σε θήκη ξίφους, σε σακίδιο κλπ) (1). Ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει την αορτή εξαιτίας του σχήματός της. Αρκετά απλοϊκά η φυσιολογική αορτή θα μπορούσε να περιγραφεί ως ένας απλός σωλήνας ο οποίος μεταφέρει αίμα από την καρδιά σε όλα τα όργανα του σώματος. Ωστόσο, στην πραγματικότητα η αορτή είναι κάτι πολύ περισσότερο από ένας σωλήνα. Σύμφωνα με τα σύγχρονα δεδομένα η αορτή θα πρέπει να θεωρείται ένα αυτοτελές όργανο με τη δική του πολύπλοκη ιδιαίτερη βιολογία και εξεζητημένες μηχανικές ιδιότητες (2–7).

Η αορτή είναι η πρώτη και μεγαλύτερη αρτηρία στο σώμα. Η αορτή συνεργάζεται με την αριστερή κοιλία της καρδιάς ώστε να καθορίσει τον όγκο παλμού. Η χάλαση και η σύσπαση της αορτής αυξάνει την αιμοδυναμική λειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του πλούσιου σε θρεπτικά συστατικά αίματος στη συστηματική κυκλοφορία μετά την απομάκρυνση από την αριστερή κοιλία της καρδιάς. Η αορτή εκτείνεται από την αορτική βαλβίδα της αριστερής κοιλίας έως την εγγύς λαγόνια διακλάδωση σε επίπεδο L4 των σπονδύλων. Διακρίνεται στη θωρακική και την κοιλιακή αορτή (Εικόνα 1) (8,9).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της ανθρώπινης αορτής με τα διάφορα τμήματα της. Διακρίνονται η αορτική ρίζα, η ανιούσα αορτή, το αορτικό τόξο, η κατιούσα θωρακική αορτή και η κοιλιακή αορτή, κάτωθεν του διαφράγματος.

1.1.1 Θωρακική Αορτή

Η θωρακική αορτή διαιρείται στα ακόλουθα τμήματα (Εικόνα 2) (10,11):

α) την αορτική ρίζα (aortic root) , που περιλαμβάνει την αορτική βαλβίδα (aortic valve) και τους κόλπους (sinuses) του Valsalva.

Η αορτική ρίζα αποτελεί τη συνέχεια του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και επεκτείνεται μέχρι την κολποσωληνώδη συμβολή (sinotubular junction). Έχει μήκος 2-3 εκατοστά. Η αορτική βαλβίδα είναι συνήθως τρίπτυχη και αποτελείται από τη μη στεφανιαία, τη δεξιά στεφανιαία και την αριστερή στεφανιαία πτυχή. Στο 2%

του γενικού πληθυσμού η αορτική βαλβίδα είναι δίπτυχη και το 50% των ασθενών με αυτή την ανατομική παραλλαγή εμφανίζουν αορτικό ανεύρυσμα, συνέπεια τόσο της στροβιλώδους ροής αίματος όσο και της ελαττωματικής κατασκευής του αορτικού τοιχώματος. Σε ποσοστό 5% οι ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα παρουσιάζουν οξύ διαχωρισμό αορτής, ο οποίος είναι δυνητικά θανατηφόρος (12).

Η αορτική βαλβίδα ανοίγει κατά τη συστολή του καρδιακού μυός ώστε να γίνει εξώθηση του αίματος από τον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας στην ανιούσα αορτή. Κατά τη διαστολή, η αορτική βαλβίδα κλείνει ώστε να παρεμποδιστεί η παλινδρόμηση του αίματος από την αορτή στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Η αορτική βαλβίδα είναι δυνατόν να παρουσιάσει στένωση ή ανεπάρκεια με αιμοδυναμικές επιπτώσεις στην λειτουργικότητα της καρδιάς. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επιδιόρθωση ή αντικατάσταση της βαλβίδας.

Από τους στεφανιαίους κόλπους του Valsalva εκφύονται οι δύο στεφανιαίες αρτηρίες (το στέλεχος και η δεξιά στεφανιαία αρτηρία), οι οποίες αιματώνουν τον καρδιακό μυ. Συγκεκριμένα από τον δεξιό κόλπο του Valsalva εκφύεται το στόμιο της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA) και από τον αριστερό κόλπο του Valsalva εκφύεται το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (LM) ,το οποίο είναι συνήθως βραχύ και διακλαδίζεται άμεσα στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (LAD) και στην περισπωμένη αρτηρία (CIRC). Μπορούν να παρουσιαστούν και ανατομικές παραλλαγές στις εκφύσεις των στεφανιαίων αρτηριών.

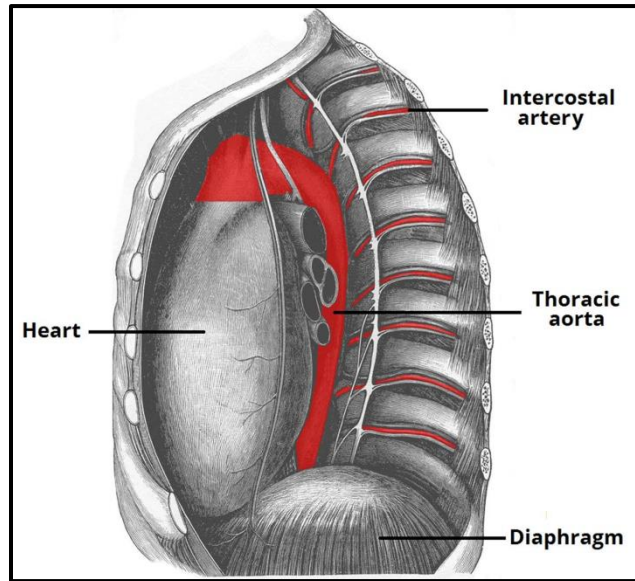
β) την ανιούσα αορτή (ascending aorta), η οποία εκτείνεται από την κολποσωληνώδη συμβολή (sinotubular junction) μέχρι το αορτικό τόξο, αντίστοιχα με το άνω χείλος του δεύτερου δεξιού πλευρικού χόνδρου. Η ανιούσα αορτή αποτελεί τη συνέχεια της

αορτικής ρίζας, έχει συνήθως μήκος 6 cm και η φυσιολογική της διάμετρος δεν υπερβαίνει τα 3,5 cm. Έχει ενδοπερικαρδιακή πορεία και οπισθοστερνική θέση.

γ) το αορτικό τόξο (aortic arch) το οποίο εκτείνεται από την πρόσφυση του ινώδους περικαρδίου, αντίστοιχα με το άνω χείλος του δεύτερου δεξιού πλευρικού χόνδρου, μέχρι την πρόσφυση του αρτηριακού συνδέσμου αντίστοιχα με το αριστερό πλάγιο του τέταρτου θωρακικού σπονδύλου. Από την κυρτή επιφάνεια του αορτικού τόξου εκφύονται τα βραχιονοκεφαλικά αγγεία για την αιμάτωση της κεφαλής, του τραχήλου και των άνω άκρων κατά την εξής σειρά: i) η ανώνυμος αρτηρία (innominate artery), η οποία κατόπιν διχάζεται σε δεξιά κοινή καρωτίδα και σε δεξιά υποκλείδιο αρτηρία, ii) η αριστερή κοινή καρωτίδα και iii) η αριστερή υποκλείδιος αρτηρία.

δ) την κατιούσα θωρακική αορτή (descending aorta) που εκτείνεται μετά την αριστερή υποκλείδιο αρτηρία, αντίστοιχα με το αριστερό πλάγιο του τέταρτου θωρακικού σπονδύλου μέχρι το αορτικό τμήμα του διαφράγματος, αντίστοιχα με το δωδέκατο θωρακικό σπόνδυλο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η διάμετρος της δεν υπερβαίνει τα 2,5 cm. Εντοπίζεται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Από την κατιούσα θωρακική αορτή εκφύονται κλάδοι που αιματώνουν το περικάρδιο, τους βρόγχους, το μεσοθωράκιο, τον οισοφάγο, το διάφραγμα, το νωτιαίο μυελό και το θωρακικό τοίχωμα. Πρόκειται κυρίως για σπλαχνικούς κλάδους, αλλά και για τοιχωματικούς.

Η θωρακική αορτή μεταπίπτει στο ύψος του διαφράγματος στην κοιλιακή αορτή, η οποία τελικά διχάζεται στις δύο κοινές λαγόνιες αρτηρίες.



Εικόνα 2. Πλάγια όψη της θωρακικής αορτής με τους μεσοπλευρίους κλάδους.

1.1.2 Κοιλιακή Αορτή

Η κοιλιακή αορτή (abdominal aorta) είναι η φυσική συνέχεια της κατιούσας θωρακικής αορτής και έχει οπισθοπεριτοναϊκή πορεία. Εκτείνεται από το αορτικό τρήμα του διαφράγματος, αντίστοιχα με το δωδέκατο θωρακικό σπόνδυλο μέχρι τον τέταρτο οσφυϊκό σπόνδυλο οπότε και διχάζεται στις δύο κοινές λαγόνιες αρτηρίες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συνήθης διάμετρός της δεν υπερβαίνει τα 2 cm. Οι κλάδοι της κοιλιακής αορτής αρδρεύουν τα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα και μέσω των λαγονίων αρτηριών, τα ενδοπυελικά όργανα και τα κάτω άκρα. Η κοιλιακή αορτή δίνει τοιχωματικούς και σπλαχνικούς κλάδους (Εικόνα 3) (13,14).

Αναλυτικότερα, οι τοιχωματικοί της κλάδοι είναι οι κάτωθι:

α) Η κάτω φρενική αρτηρία (inferior phrenic artery) η οποία κατανέμεται στο διάφραγμα και δίνει την άνω επινεφριδιακή αρτηρία.

β) Οι τέσσερις οσφυϊκές αρτηρίες (lumbar arteries) σε κάθε πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, οι οποίες εισέρχονται τελικά στη θήκη του ορθού κοιλιακού μυός, όπου και αναστομώνονται με την κάτω επιγάστρια αρτηρία.

Οι διπλοί σπλαχνικοί κλάδοι της κοιλιακής αορτής είναι οι κάτωθι:

α) η νεφρική αρτηρία (renal artery) (δεξιά και αριστερή) η οποία εκφύεται αμέσως μετά την έκφυση της άνω μεσεντέριας αρτηρίας στο ύψος του πρώτου-δεύτερου οσφυϊκού σπονδύλου. Οι δύο κλάδοι της (πρόσθιος και οπίσθιος) εισέρχονται στο νεφρό από την πύλη του.

β) η μέση επινεφριδιακή αρτηρία (middle suprarenal artery) (δεξιά και αριστερή) η οποία συμμετέχει στην αιμάτωση του επινεφριδίου.

γ) η έσω σπερματική αρτηρία (testicular artery) (δεξιά και αριστερή) η οποία εκφύεται αμέσως κάτωθεν των νεφρικών αρτηριών. Αιματώνει στα αρσενικά τον όρχι και την επιδιδυμίδα μέσω της ορχικής αρτηρίας. Στα θηλυκά αιματώνει την ωοθήκη μέσω της ωοθηκικής αρτηρίας.

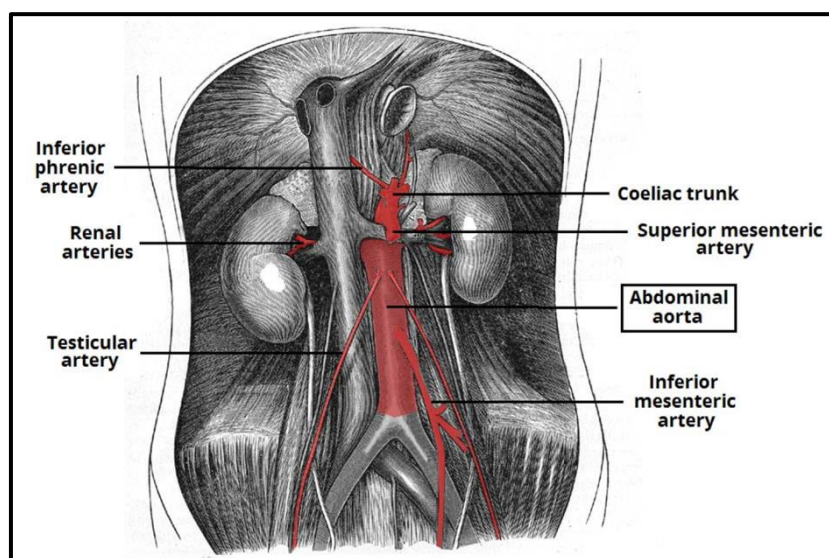
Οι μονοί σπλαχνικοί κλάδοι της κοιλιακής αορτής είναι οι κάτωθι:

α) η κοιλιακή αρτηρία (coeliac trunk) η οποία εκφύεται αμέσως κάτωθεν του αορτικού τρήματος του διαφράγματος. Διακλαδίζεται σε τρεις κλάδους (τρίποδας του Haller) οι οποίοι κατανέμονται στο ήπαρ, στο σπλήνα, στο πάγκρεας και στο δωδεκαδάκτυλο. Βρίσκεται σε στενή συνάφεια με το κοιλιακό πλέγμα του συμπαθητικού.

β) η άνω μεσεντέρια αρτηρία (superior mesenteric artery) που εκφύεται από την αορτή 1-2 cm χαμηλότερα συγκριτικά με την κοιλιακή αρτηρία. Αρχικά πορεύεται μπροστά από την οριζόντια μοίρα του δωδεκαδακτύλου αλλά ακολούθως

μεταφέρεται μέσα στο μεσεντέριο, όπου σχηματίζει καμπύλη με το κυρτό της τμήμα προς τα αριστερά. Εκτείνεται έως την έκφυση του ειλεού όπου και αναστομώνεται με την ειλεοκολική αρτηρία.

γ) η κάτω μεσεντέρια αρτηρία (inferior mesenteric artery) η οποία εκφύεται από την κοιλιακή αορτή αντίστοιχα με το δεύτερο οσφυϊκό σπόνδυλο.



Εικόνα 3. Η κοιλιακή αορτή και οι κύριοι κλάδοι της.

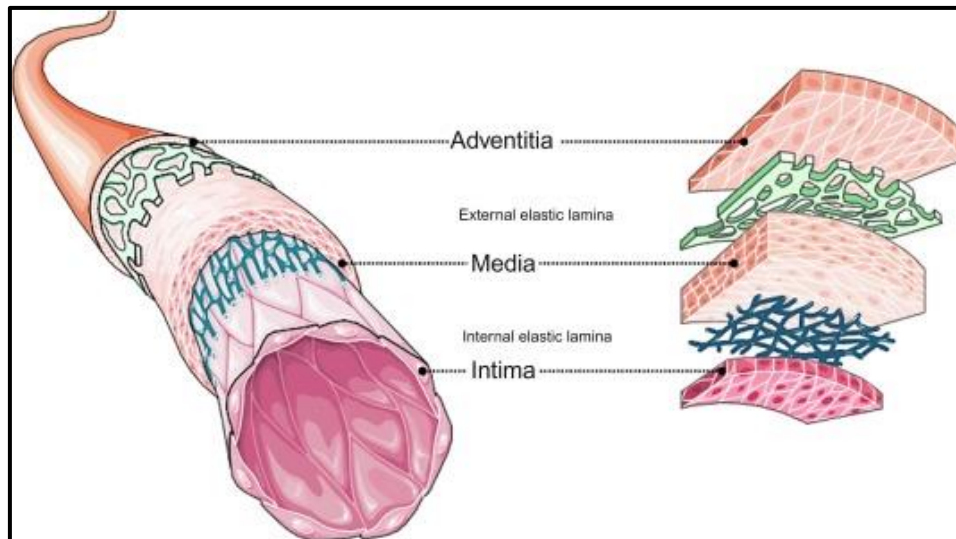
1.1.3. Αορτικό Τοίχωμα

Το αορτικό τοίχωμα αποτελείται από τρεις χιτώνες οι οποίοι από την εσωτερική επιφάνεια προς τα έξω είναι οι ακόλουθοι (Εικόνα 4) (15–19):

α) το ενδοθήλιο (intima) που συνιστά ένα λεπτός έσω χιτώνα αποτελούμενο από μονό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων που εδράζονται σε βασική μεμβράνη με ελάχιστη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και συνδετικό ιστό. Οι ίνες του συνδετικού ιστού και τα λεία μυϊκά κύτταρα διατάσσονται κατά τον επιμήκη άξονα.

β) το μέσο χιτώνα (media) που αποτελεί το παχύτερο στρώμα του αορτικού τοιχώματος και σχηματίζεται από αλληλοδιαπλεκόμενα στρώματα ελαστικών ινών με παρεμβalλόμενα λεία μυϊκά κύτταρα και κάποιες ίνες κολλαγόνου τύπου III ανάμεσα τους. Οι ελαστικές ίνες είναι διαταγμένες σε ελαστικά πέταλα με κυκλωτερή περισσότερο διάταξη παρά επιμήκη ώστε να υπάρχει αντίσταση στη διάταση του αγγείου κατά τη φάση της καρδιακής συστολής. Η θωρακική αορτή έχει πάχος περίπου 76 τέτοιων ελαστικών μονάδων σε αντιδιαστολή με την κοιλιακή αορτή η οποία έχει πάχος 32 περίπου τέτοιων ελαστικών μονάδων.

γ) ένα λεπτό έξω χιτώνα (adventitia) που αποτελείται σε μεγάλο ποσοστό από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες προσανατολισμένες κατά τον επιμήκη άξονα. Είναι γνωστός ως ο χιτώνας που χαρακτηρίζει και καθορίζει τη δύναμη και την αντοχή της αορτής. Το κολλαγόνο σε αυτόν το χιτώνα είναι κατά αποκλειστικότητα τύπου I.



Εικόνα 4. Η ανατομία του αορτικού τοιχώματος ,με τις τρεις του στοιβάδες: το ενδοθήλιο, το μέσο χιτώνα και τον λεπτό έξω χιτώνα.

1.2 Ανεύρυσμα

1.2.1 Ιστορική αναδρομή

Η παθολογία της αορτής έχει αναγνωρισθεί εδώ και 3500 χρόνια, στην αρχαιότερη καταγεγραμμένη περιγραφής σε πάπυρο από τον Ebers, περίπου το 1550 π.Χ (20). Στον πάπυρο αναφέρεται ότι η διάταση αορτής πρέπει να θεραπεύεται με μαχαίρι και μετά να καυτηριάζεται ώστε να αποφευχθεί η αιμορραγία. Μελέτες στις αιγυπτιακές μούμιες έχουν δείξει ότι η αθηροσκλήρυνση και η ασβέστωση των αρτηριών ήταν σχετικά συχνή. Ο Έλληνας ιατρός Γαληνός (131-200 μ.Χ) ήταν ο πρώτος που ανέφερε τον όρο ανεύρυσμα: «όταν οι αρτηρίες διατείνονται, τότε η νόσος ονομάζεται ανεύρυσμα». Αργότερα, ο επίσης Έλληνας χειρουργός Άντυλος (2ος αιώνας μ.Χ.) διέκρινε τα ανευρύσματα σ' αυτά που οφείλονται σε τραύματα και σ' αυτά που οφείλονται σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Αιώνες αργότερα ο Φλαμανδός ιατρός και ανατόμος Andreas Vesalius (1514-1564) ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τα ανευρύσματα της θωρακικής και της κοιλιακής αορτής στην κύρια του επιστημονική εργασία "De Humani Corporis Fabrica" (20–22).

Ο αορτικός διαχωρισμός αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά τον 16^ο αιώνα από τον Sennertus (23). Η αναλυτική περιγραφή του ωστόσο πραγματοποιήθηκε στα τέλη του 17^{ου}/ αρχές 18^{ου} αιώνα από τον Maupoir (24). Ο ακριβής όμως παθογενετικός μηχανισμός της νόσου περιγράφηκε το 1934 από τον Shennan και το 1935 (25) ο Gurin επιχείρησε την πρώτη χειρουργική θεραπευτική διαδικασία (26). Τα ανευρύσματα θωρακικής αορτής αποτελούσαν πάντοτε μία πρόκληση για τους χειρουργούς και μόνο κατά τα τελευταία 50 χρόνια σημειώθηκε αρκετή πρόοδος ώστε να μπορούν να αντιμετωπιστούν με επιτυχία. Συνολικά, οι παθήσεις της αορτής δεν έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών επιστημόνων λόγω του ρόλου της

αορτής, ο οποίος συνίσταται στην παροχή αίματος στα διάφορα όργανα. Έτσι, η αορτή δεν έχει τύχει του ενδιαφέροντος που έχουν όργανα όπως η καρδιά κι ο εγκέφαλος, ενώ δεν θεωρείται ένα ξεχωριστό όργανο όπως οι πνεύμονες, το ήπαρ κι οι νεφροί με συγκεκριμένες και πολύπλοκες λειτουργίες.

Το 1949 οι Abbott και Paulin επιχείρησαν χειρουργική αποκατάσταση του τοιχώματος αορτής με σελοφάν (27), ωστόσο ήταν οι De Bakey και Cooley που με τη βοήθεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης μέσω μηχανήματος, άλλαξαν για πάντα τα δεδομένα στη χειρουργική θεραπεία της νόσου (28,29). Τον τελευταίο αιώνα μία αύξηση του ενδιαφέροντος για τις παθήσεις της αορτής αποδίδεται στο θάνατο ορισμένων διάσημων προσώπων. Ως παράδειγμα μπορεί να αναφερθεί ο θάνατος του Albert Einstein το 1955, ο οποίος πέθανε από τη ρήξη ενός ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής (30). Αρχικά είχε χειρουργηθεί γι' αυτό το ανεύρυσμα το 1949 με τη μέθοδο του περιτυλίγματος του ανευρύσματος με σελοφάν. Λέγεται ότι ο χειρουργός Michael DeBakey του είχε προτείνει να τον χειρουργήσει, αλλά ο Einstein αρνήθηκε το δεύτερο χειρουργείο λέγοντας «Θέλω να φύγω όταν το επιθυμώ. Είναι άσχημο να επιμηκύνουμε τη ζωή με τεχνικά μέσα. Έχω ολοκληρώσει τη συνεισφορά μου. Είναι πλέον ώρα να φύγω. Θα το κάνω καλαίσθητα». Τελικά το ανεύρυσμα υπέστη ρήξη και οδήγησε στο θάνατο του διάσημου φυσικού (31).

Το 1951 πραγματοποιήθηκε από τους Lam και Aram η πρώτη επιτυχημένη αντικατάσταση ανευρύσματος της κατιούσας θωρακικής αορτής με μόσχευμα (32). Ο αποκλεισμός της αορτής διήρκησε 24 λεπτά και ο ασθενής εμφάνισε μερική παραπληγία. Αυτή η επέμβαση δεν ήταν μόνο η πρώτη αντικατάσταση ανευρύσματος κατιούσας θωρακικής αορτής, αλλά και η πρώτη που έκανε χρήση μόνιμου μοσχεύματος, καθώς και η πρώτη που αναφέρει ως επιπλοκή την παραπληγία.

Το 1953 οι DeBakey και Cooley ανέφεραν την πρώτη περίπτωση επιτυχημένης αντικατάστασης ατρακτοειδούς ανευρύσματος της θωρακικής αορτής με μόσχευμα (33). Το 1954 έγινε από τον Etheredge η πρώτη επιτυχημένη αντικατάσταση θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος (τύπου IV) με τη χρήση ενός ομόλογου μοσχεύματος (34). Λίγο αργότερα, το 1956 οι Cooley και DeBakey πραγματοποίησαν αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής με ομόλογο μόσχευμα κάνοντας χρήση καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης (35). Το 1958 ο DeBakey περιέγραψε τη χρήση του ευέλικτου πλεκτού μοσχεύματος Dacron (36). Ο Crawford το 1965 αντικατέστησε ολόκληρη τη θωρακοκοιλιακή αορτή σε έναν 55-χρονο άνδρα (36). Ακολούθως, ο Crawford και η ομάδα του ήταν οι πρώτοι που ανακοίνωσαν μια μεγάλη σειρά 138 επεμβάσεων για αντικατάσταση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων το 1980, με ποσοστό παραπληγίας 9% (37). Το 1984 ο Crawford ανακοίνωσε αντικατάσταση ολόκληρης της αορτής με πολλαπλές διαδοχικές επεμβάσεις (38) και το 1990 η ίδια ομάδα ανακοίνωσε τη σταδιακή αντικατάσταση ολόκληρης της αορτής (39). Το 1993 οι Svensson *et al.* αντικατέστησαν επιτυχώς την αορτή από την αορτική βαλβίδα έως τον διχασμό στις κοινές λαγόνιες με τη χρήση σωληνωτού μοσχεύματος σε μία επέμβαση κάνοντας χρήση βαθιάς υποθερμίας και ολικής κυκλοφορικής παύσης (40).

Αναμφίβολα, υπάρχει μεγάλη πρόοδος στη χειρουργική αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Ωστόσο, μικρή πρόοδος έχει σημειωθεί προς την κατεύθυνση της διαλεύκανσης των μοριακών μηχανισμών που ευθύνονται για την ανάπτυξη των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής. Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει επικεντρωθεί στη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που προκαλούν ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής, εντούτοις λόγω των μεγάλων δομικών ιστολογικών διαφορών μεταξύ

θωρακικής και κοιλιακής αορτής έχει αποδειχθεί ότι η θωρακική αορτή και τα ανευρύσματα αυτής αποτελούν μία κατ' ουσία εντελώς διαφορετική νόσο από τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής. Ως εκ τούτου η προσπάθεια εξήγησης των ανευρυσμάτων ανιούσης θωρακικής αορτής βάσει των μηχανισμών και των χαρακτηριστικών που ισχύουν για τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής δεν μπορεί ουσιαστικά καθόλου να αποδώσει αξιόπιστα αποτελέσματα και συνεπώς υπάρχει μεγάλη ανάγκη για βασική έρευνα στα ανευρύσματα θωρακικής αορτής.

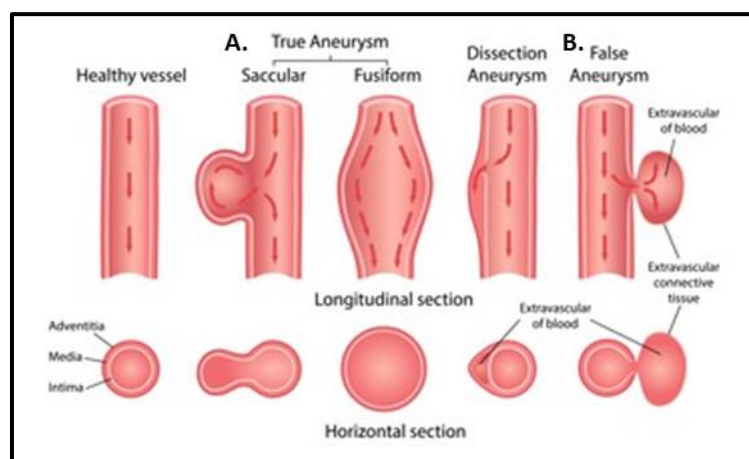
1.2.2. Ορισμοί και Ανατομικές δομές

Ένα ανεύρυσμα εμφανίζεται όταν τα τοιχώματα ενός αιμοφόρου αγγείου εξασθενούν, προκαλώντας τη μεγέθυνση ή διάταση του (41). Τα ανευρύσματα μπορεί να σχηματιστούν σε οποιοδήποτε αιμοφόρο αγγείο του σώματος, αλλά είναι πιο συνηθισμένα στην αορτή. Ο όρος ανεύρυσμα αναφέρεται στην εντοπισμένη και μόνιμη αύξηση της διαμέτρου μιας αρτηρίας μεγαλύτερη από 50% της κανονικής διαμέτρου της για ένα δεδομένο τμήμα (δηλαδή, μια αναλογία της παρατηρούμενης προς την αναμενόμενη διάμετρο ≥ 1.5). Στην κλινική πράξη η ύπαρξη ανευρύσματος συνδέεται με αύξηση της εγκάρσιας αορτικής διαμέτρου στο διπλάσιο σε σχέση με τη φυσιολογική διάμετρο της αορτής. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο ανευρυσματικό τμήμα της αορτής απαντάται αυξημένη διάμετρος, αλλά και επιμήκυνση της αορτής (42–44).

Ανευρύσματα μπορούν να εμφανιστούν κατά μήκος όλου του αρτηριακού δέντρου, αλλά συνηθέστερα εντοπίζονται στην αορτή, στις λαγόνιες και στις ιγνυακές αρτηρίες. Η πιο κοινή μορφολογία των ανευρυσμάτων είναι η ατρακτοειδής, με συμμετρική διεύρυνση του αρτηριακού αυλού και συμμετοχή όλων των χιτώνων του τοιχώματος του αγγείου (45–47). Εμφανίζονται όμως και σακοειδή ανευρύσματα με

εντοπισμένη διάταση σε ένα μόνο τμήμα της περιφέρειας του αγγείου. Τα διαχωριστικά ανευρύσματα, δημιουργούνται μετά από ρήξη του ενδοθηλίου της αρτηρίας και την επακόλουθη είσοδο αίματος εντός του μέσου χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου (Εικόνα 5). Η συνηθέστερη θέση εμφάνισης οξέος διαχωριστικού ανευρύσματος είναι η ανιούσα αορτή. Πρόκειται για μία πάθηση με υψηλή θνησιμότητα και θνητότητα (43).

Η πλειοψηφία των ανευρυσμάτων που συναντώνται στην κλινική πράξη είναι κατά κανόνα αληθή ανευρύσματα, που σημαίνει ότι το τοίχωμα του ανευρύσματος αποτελείται από τα φυσιολογικά ιστολογικά στοιχεία της αορτής. Από την άλλη πλευρά, τα ψευδοανευρύσματα αντιπροσωπεύουν περιορισμένες ρήξεις του αορτικού τοιχώματος, καθώς έχει προηγηθεί τραυματισμός του αγγείου από αμβλύ ή τέμνον όργανο και πρόκειται για εντοπισμένη λύση της συνέχειας του με σχηματισμό αιματώματος στους περιβάλλοντες ιστούς. Το τοίχωμα του ψευδοανευρύσματος σχηματίζεται μόνο από τον εξωτερικό χιτώνα του αγγείου (Εικόνα 5) (48).



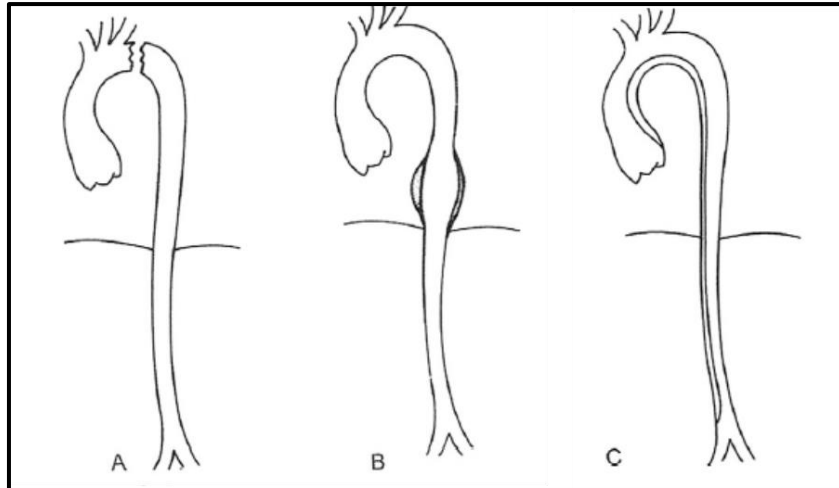
Εικόνα 5. Τύποι ανευρυσμάτων: Α. αληθές ανεύρυσμα (true aneurysm): σακοειδές (saccular), ατρακτοειδές (fusiform) και διαχωριστικό (dissection). Β. ψευδοανεύρυσμα (false aneurysm).

Ανεξάρτητα από τη γενική μορφολογία τους τα ανευρύσματα χαρακτηρίζονται και από το τμήμα της αορτής στο οποίο αναπτύσσονται και αναφέρονται ως θωρακικά, θωρακοκοιλιακά και κοιλιακά (49). Αυτή η ταξινόμηση ανάλογα με το τμήμα της αορτής που προσβάλλεται διευκολύνει περισσότερο την κατανόηση της παθογένεσης, της κλινικής εικόνας, της φυσικής ιστορίας αλλά και της θεραπείας η οποία σε μεγάλο βαθμό καθορίζεται από την εντόπιση του ανευρύσματος. Υπάρχουν και σπάνιες περιπτώσεις ανευρυσμάτων όπου αυτά μπορεί να προσβάλλουν το σύνολο της αορτής (50).

Υπάρχουν τρεις κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με τα ανευρύσματα και συχνά συγχέονται (Εικόνα 6) (41,44):

- α) η διατομή της αορτής,
- β) η ρήξη του ανευρύσματος και
- γ) ο διαχωρισμός της αορτής.

Η διατομή της αορτής συνιστά αποτέλεσμα τραύματος με διάρρηξη του αορτικού τοιχώματος, αλλά δεν οδηγεί σε διαχωρισμό. Το αορτικό τοίχωμα σε αυτές τις περιπτώσεις είναι φυσιολογικό και συνεπώς ανθεκτικό στην εμφάνιση διαχωρισμού. Η ρήξη του ανευρύσματος είναι μία ευδιάκριτη κατάσταση και οι μόνες περιπτώσεις σύγχυσης είναι όταν μια διατομή της αορτής ή ένας διαχωρισμός της αορτής καταλήγει σε ρήξη αυτής, ένα φαινόμενο το οποίο είναι σχετικά συχνό. Ο οξύς διαχωρισμός της αορτής αναφέρεται στην πολύ ειδική περίπτωση που προκαλείται αποχωρισμός των χιτώνων του αορτικού τοιχώματος. Για να προκληθεί διαχωρισμός συνήθως απαιτείται η ύπαρξη δομικής νόσου στο μέσω χιτώνα της αορτής (51).



Εικόνα 6. Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με τα ανευρύσματα Α. Τραυματική διατομή της αορτής, Β. Ανεύρυσμα θωρακικής αορτής C. Αορτικός διαχωρισμός.

1.2.3 Ταξινόμηση Ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής

Τα ανευρύσματα της θωρακικής αορτής ταξινομούνται ανάλογα με την εντόπισή τους στις εξής κατηγορίες (41,43,52) (Εικόνα 7):

α) ανευρύσματα της αορτικής ρίζας (aortic root aneurysms)

Τα ανευρύσματα αυτά εμφανίζονται σχετικά σπάνια. Συνήθως διαπιστώνεται η ύπαρξη συνδρόμου Marfan, συνδρόμου Loey-Dietz, δίπτυχης αορτική βαλβίδα, εκτασίας του αορτικού δακτυλίου και αυτοάνοσα νοσήματα. Συνοδεύονται συχνά από ανευρυσματική διάταση της ανιούσας αορτής, ενώ στη συμπτωματολογία εμπεριέχεται και η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας.

β) ανευρύσματα της ανιούσας αορτής (ascending aortic aneurysms)

Προκύπτουν οπουδήποτε από την αορτική βαλβίδα έως την ανώνυμη αρτηρία και συνιστούν το 60% του συνόλου των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής. Η αρτηριοσκλήρυνση αποτελεί το σύνηθες αίτιο για την εμφάνιση ανευρύσματος ανιούσας αορτής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε άτομα νεαρής ηλικίας εντοπίζονται σε

ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο Marfan, σπάνια σύνδρομο Loey-Dietz, μη συνδρομικά οικογενή ανευρύσματα και παθήσεις της αορτικής βαλβίδας.

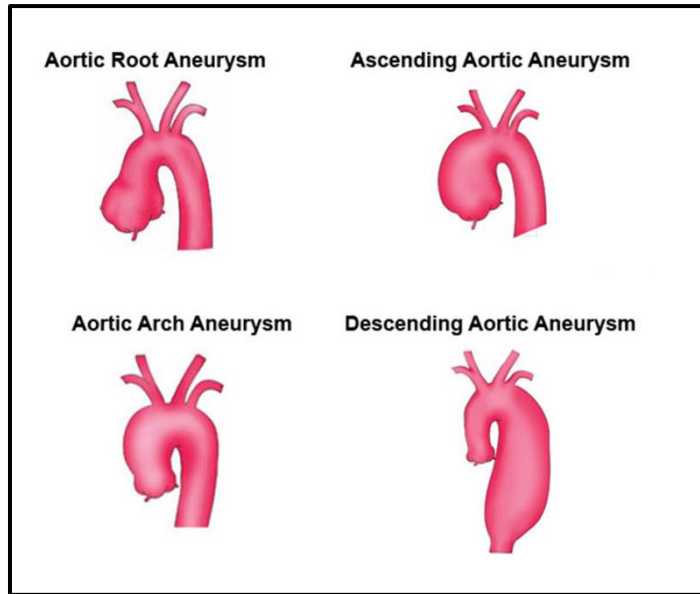
γ) ανευρύσματα του αορτικού τόξου (aortic arch aneurysms)

Αποτελούν μόλις το 10% του συνόλου των θωρακικών ανευρυσμάτων. Τα ανευρύσματα που εντοπίζονται στο αορτικό τόξο μπορούν να προκαλέσουν πιεστικά φαινόμενα στην ανώνυμη φλέβα, στο παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, στην τραχεία και στον οισοφάγο.

δ) ανευρύσματα κατιούσης θωρακικής αορτής (descending aortic aneurysms)

Αποτελούν το 40% του συνόλου των θωρακικών ανευρυσμάτων. Τα ανευρύσματα που εντοπίζονται στην κατιούσα θωρακική αορτή μπορούν να προκαλέσουν πιεστικά φαινόμενα στον αριστερό στελεχιαίο βρόγχο, στην τραχεία, στον οισοφάγο, στο νωτιαίο σωλήνα και στο σώμα των σπονδύλων.

Η αθηρωμάτωση αποτελεί την πιο συχνή αιτία για τη δημιουργία ανευρυσμάτων της κατιούσας θωρακικής αορτής, ενώ η κυστική νέκρωση του μέσου χιτώνα είναι η πιο συχνή αιτία δημιουργίας ανευρυσμάτων της ανιούσας αορτής (53).



Εικόνα 7. Τύποι ανευρύσματος της θωρακικής αορτής.

ε) θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα (thoracoabdominal aneurysms) (54,55)

Ο όρος θωρακοκοιλιακό ανεύρυσμα χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που ένα ανεύρυσμα εκτείνεται σε διάφορα τμήματα της κατιούσας θωρακικής και κοιλιακής αορτής. Τα ανευρύσματα αυτά αποτελούν το 10% του συνόλου των θωρακικών ανευρυσμάτων. Τα θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα είναι δυνατόν να προκαλέσουν πειστικά φαινόμενα στον αριστερό στελεχιαίο βρόγχο, στην τραχεία, στον οισοφάγο, στο νωτιαίο σωλήνα και στο σώμα των σπονδύλων. Η κατάταξη των ανευρυσμάτων αυτών έγινε από τον Crawford (4 κατηγορίες) και τροποποιήθηκε από τον Safi (5 κατηγορίες) ως εξής (Εικόνα 8) (56–58):

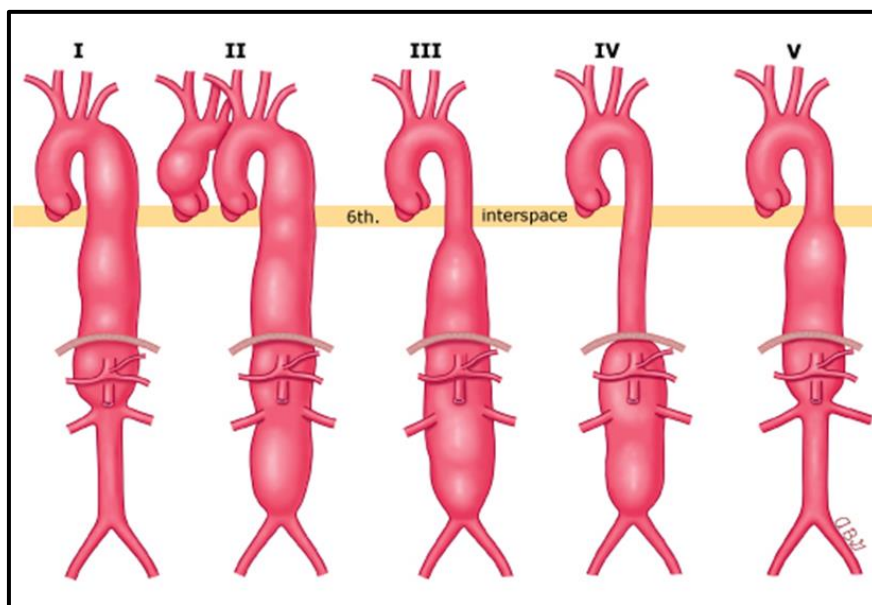
i) τύπου I (25% των περιπτώσεων) από την αριστερή υποκλείδιο έως άνωθεν των νεφρικών αρτηριών.

ii) τύπου II (30% των περιπτώσεων) από την αριστερή υποκλείδιο έως τις λαγόνιες αρτηρίες.

ii) τύπου III (λιγότερο από 25% των περιπτώσεων) από τη μεσότητα της κατιούσας θωρακικής αορτής έως τις λαγόνιες αρτηρίες.

iv) τύπου IV (λιγότερο από 25% των περιπτώσεων) αμέσως κάτωθεν του διαφράγματος έως τις λαγόνιες αρτηρίες.

v) τύπου V από τη μεσότητα της κατιούσης θωρακικής αορτής έως άνωθεν των νεφρικών αρτηριών.



Εικόνα 8. Ταξινόμηση των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων κατά Crawford και τροποποίηση κατά Safi.

Με τον όρο διαχωριστικό ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής ή ορθότερα αορτικό διαχωρισμό (διότι δεν συνοδεύεται πάντοτε από ανεύρυσμα) ορίζεται η ρήξη του έσω χιτώνα της θωρακικής αορτής που δεν συνοδεύεται από ρήξη του έξω χιτώνα. Με τη ρήξη επέρχεται είσοδος του αίματος στο μέσο χιτώνα της αορτής με αποτέλεσμα το διαχωρισμό του μέσου χιτώνα και τη δημιουργία ψευδούς αυλού (59). Ο ψευδής αυλός φέρεται παράλληλα με τον αληθή αυλό. Το σημείο ρήξης-ρωγμή- ή εισόδου του αίματος (entry point) μπορεί να βρεθεί σε οποιοδήποτε σημείο του

τοιχώματος της αορτής. Η πίεση του αίματος στην αορτή επιτείνει τον διαχωρισμό κατά μήκος αυτής. Ο διαχωρισμός του τοιχώματος της αορτής σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι μικρότερος από 1 mm σε πάχος, ενώ σε άλλες μπορεί να περιλαμβάνει όλη τη διάμετρο της αορτής, με συνέπεια τον ολικό αποκλεισμό του αληθούς αυλού από τον ψευδή (60,61).

Αποτέλεσμα του αορτικού διαχωρισμού είναι η ρήξη προς την (συνηθέστερα αριστερή) περικαρδιακή ή υπεζωκοτική κοιλότητα, ή σπανιότερα τη περιτοναϊκή κοιλότητα. Επιπλέον, υπάρχουν περιπτώσεις που λαμβάνει χώρα δεύτερη εσωτερική ρήξη διαμέσου της εσωτερικής στιβάδας του ψευδούς αυλού και το αίμα βρίσκει διέξοδο προς τον αληθή αυλό. Βέβαια ποσότητα αίματος μπορεί να εξαγγειωθεί διαμέσου ασθενών περιοχών του αορτικού τοιχώματος και κατά συνέπεια να προκληθεί αιμάτωμα στο περικάρδιο ή στο μεσοθωράκιο, ακόμη κι αν δεν υπάρχει ρήξη του ψευδούς αυλού. Συνήθως με την πάροδο του χρόνου ο ψευδής αυλός μεγεθύνεται και παίρνει τη μορφή ανευρύσματος (62,63).

Το σύστημα ταξινόμησης του αορτικού διαχωρισμού βασίζεται στην ανατομική θέση και στο μήκος στο οποίο εκτείνεται ο ψευδής αυλός. Έχουν επικρατήσει δύο συστήματα ταξινόμησης: η ταξινόμηση κατά DeBakey και η ταξινόμηση κατά Stanford (59,64).

Η κατάταξη του αορτικού διαχωρισμού έγινε από τον DeBakey ως εξής (65):

- i) τύπου I που περιλαμβάνει το σύνολο της θωρακικής αορτής
- ii) τύπου II που εκτείνεται μόνο στην ανιούσα θωρακική αορτή.
- iii) τύπου IIIa στον οποίο ο διαχωρισμός αφορά μόνο στην κατιούσα θωρακική αορτή.

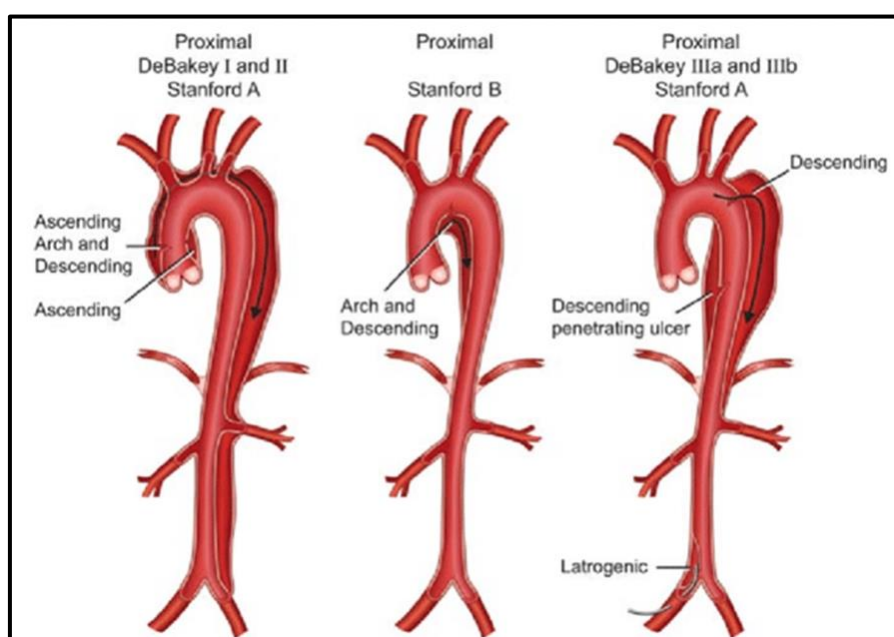
iv) τύπου IIIb στον οποίο ο διαχωρισμός επεκτείνεται και στην κοιλιακή αορτή εκτός της κατιούσας θωρακικής αορτής.

Η κατάταξη του αορτικού διαχωρισμού από τον Stanford περιλαμβάνει μόνο δύο τύπους (66):

i) τύπου A στον οποίο ο διαχωρισμός εκτείνεται είτε στην ανιούσα αορτή, είτε στο σύνολο της θωρακικής αορτής (ανιούσα-τόξο-κατιούσα) και μπορεί να επεκτείνεται και στην κοιλιακή αορτή.

ii) τύπου B στον οποίο ο διαχωρισμός εμφανίζεται μόνο στην κατιούσα θωρακική αορτή και ίσως επεκτείνεται και στην κοιλιακή αορτή.

Συνολικά, το δεύτερο σύστημα θεωρείται περισσότερο εύχρηστο στη χειρουργική δεδομένου ότι καθορίζεται ευκολότερα η θεραπευτική αντιμετώπιση, εφόσον ένα διαχωριστικό ανεύρυσμα τύπου A προϋποθέτει πάντοτε άμεση χειρουργική αποκατάσταση (59,64,66,67).



Εικόνα 9. Ταξινόμηση αορτικού διαχωρισμού κατά DeBakey και Stanford.

1.2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα για τα ανευρύσματα

Το ανεύρυσμα της αορτής είναι η δεύτερη πιο συχνή νόσος που επηρεάζει την αορτή μετά από την αθηροσκλήρωση, και συνιστά τη 15^η κύρια αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας ≥ 55 ετών και τη 19^η πιο συχνή αιτία θανάτου συνολικά. Το 2018 τα ανευρύσματα της αορτής ήταν η αιτία 9.923 θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α) καθιστώντας τα τη 15^η κύρια αιτία θανάτου στη χώρα. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση του θωρακικού ανευρύσματος είναι τα 65 έτη (51,68–70). Με αναγωγή στον πληθυσμό της Ελλάδας προκύπτει ότι αντιστοιχούν 495 θάνατοι ετησίως από ανευρύσματα της αορτής στο γενικό πληθυσμό και 402 θάνατοι ετησίως από ανευρύσματα σε άτομα του γενικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών. Το 25% των ασθενών με θωρακικό ανεύρυσμα παρουσιάζουν και ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Επιπλέον, τα ανευρύσματα της αορτής είναι συχνότερα σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), παρά σε άτομα χωρίς πνευμονική νόσο (71).

Τα θωρακικά ανευρύσματα εμφανίζονται 2-4 φορές συχνότερα στους άντρες, ιδιαίτερα από την ηλικία των 50 ετών και άνω. Στις γυναίκες εμφανίζονται σπανιότερα και μάλιστα μετά την ηλικία των 70 ετών. Παρόλα αυτά στις γυναίκες ο κίνδυνος διαχωρισμού και ρήξης της αορτής είναι τριπλάσιος από τους άνδρες (72). Προκαταρκτικές μελέτες έχουν επισημάνει ότι τα εκφυλιστικά ανευρύσματα θωρακικής αορτής φαίνεται να αναπτύσσονται ταχύτερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ίσως λόγω μεγαλύτερης δυσκαμψίας της αορτής στους άνδρες. Η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων καθώς οι γυναίκες μεγαλώνουν και η μετάβαση στην εμμηνόπαυση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια των προστατευτικών επιδράσεων των οιστρογόνων στο τοίχωμα της αορτής και σε βλάβη των ελαστικών ιδιοτήτων της (72).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες τα συνολικά παγκόσμια ποσοστά θανάτων από αορτική νόσο (συμπεριλαμβανομένων των ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής, ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής και του οξέος αορτικού διαχωρισμού) αυξήθηκαν από 2,49 ανά 100.000 (95% Δ.Ε. 1,78-3,27) το 1990 σε 2,78 ανά 100.000 (95% Δ.Ε. 2,04-3,62) το 2010. Αυτή η αύξηση φαίνεται να είναι πιο εμφανής στις αναπτυσσόμενες χώρες, με μέσο θάνατο 0,71 (95% Δ.Ε. 0,28-1,40) σε σύγκριση με 0,22 (95% Δ.Ε. 0,10-0,33) στις ανεπτυγμένες χώρες (73).

Είναι ενδιαφέρον ότι τα δεδομένα για την ηλικία δείχνουν μείωση των ποσοστών θανάτου μεταξύ 1990 και 2010 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 1). Η συνολική αύξηση των παγκόσμιων ποσοστών θανάτων σχετίζεται ίσως με την αυξανόμενη μέση ηλικία του παγκόσμιου πληθυσμού.

Πίνακας 1. Παγκόσμια ποσοστά θνησιμότητας από αορτική νόσο ταξινομημένα κατά ηλικία και φύλο. Η αορτική νόσος περιλαμβάνει ανευρύσματα αορτής και διαχωρισμό αορτής. Οι εκτιμήσεις εκφράζονται ως μέσες τιμές θανάτου ανά 100.000 του γενικού πληθυσμού, με 95% Δ.Ε. Προσαρμόστηκε από Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndrome (74).

Ηλικία (Ετη)	Ανδρες		Γυναίκες	
	1990	2010	1990	2010
25–29	0.18 (0.10–0.32)	0.16 (0.10–0.27)	0.10 (0.04–0.17)	0.07 (0.04–0.11)
30–34	0.29 (0.16–0.52)	0.25 (0.15–0.47)	0.18 (0.07–0.35)	0.11 (0.06–0.18)
35–39	0.48 (0.28–0.89)	0.43 (0.25–0.74)	0.30 (0.12–0.65)	0.19 (0.1–0.35)
40–44	0.84 (0.51–1.44)	0.78 (0.46–1.4)	0.53 (0.23–1.20)	0.35 (0.19–0.65)

45–49	1.54 (0.91–2.65)	1.42 (0.88–2.37)	0.82 (0.37–1.75)	0.58 (0.32–1.15)
50–54	2.86 (1.71–4.87)	2.64 (1.60–4.51)	1.44 (0.67–3.01)	1.02 (0.60–1.88)
55–59	5.44 (3.16–9.13)	5.02 (3.05–8.43)	2.20 (1.21–3.83)	1.69 (1.05–2.7)
60–64	10.37 (6.48–16.4)	9.41 (5.92–15.21)	4.35 (2.34–7.93)	3.31 (2.03–5.55)
65–69	19.79 (12.62– 31.32)	17.19 (10.90–28.76)	8.47 (4.63– 14.91)	6.37 (3.97–10.25)
70–74	33.52 (20.73– 54.78)	29.11 (18.81–46.81)	17.09 (8.9– 33.07)	12.33 (7.37–20.84)
75–79	53.62 (34.66– 80.46)	46.70 (29.85–73.76)	26.63 (16.46–44.07)	21.02 (13.4–33.43)
≥80	88.93 (59.35– 130.7)	86.82 (57.06–128.59)	59.65 (38.74–93.08)	52.46 (34.88–80.33)

Η μεγάλη πλειοψηφία (~ 95%) των ασθενών με ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής (ΑΑΘΑ) είναι ασυμπτωματικοί πριν εμφανιστεί ένα οξύ συμβάν, οπότε η επιδημιολογία των ΑΑΘΑ είναι δύσκολο να εξακριβωθεί (41,75). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ΑΑΘΑ κυμαίνεται από περίπου 5 έως 10 ανά 100.000 άτομα/έτος με ανοδική τάση, που πιθανώς σχετίζεται με τη γήρανση του γενικού πληθυσμού και την αυξημένη χρήση προηγμένων τεχνικών απεικόνισης (η οποία ενισχύει τη δυνατότητα ανίχνευσης) (76).

Η φυσική πορεία ενός ανευρύσματος της αορτής τερματίζεται με τη ρήξη αυτού, εκτός εάν ο ασθενής πεθάνει από άλλη αιτία. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα διαχωριστικά ανευρύσματα αποτελούν το 10-25% όλων των αορτικών ανευρυσμάτων

(77). Μάλιστα εμφανίζονται σχεδόν τρεις φορές πιο συχνά από τη ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (78). Ο αορτικός διαχωρισμός τύπου A εμφανίζεται πολύ συχνότερα από τον τύπο B. Κατά τον Bickerstaff *et al.* τα ανευρύσματα της θωρακικής αορτής και τα θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα υφίστανται ρήξη στο 74% των περιπτώσεων (95% στις περιπτώσεις που το ανεύρυσμα συνοδεύεται από διαχωρισμό και 51% στις περιπτώσεις που το ανεύρυσμα δεν συνοδεύεται από διαχωρισμό) και οι ασθενείς που υφίστανται τη ρήξη καταλήγουν στο 94% των περιπτώσεων από αυτή. Η πενταετής επιβίωση μετά τη διάγνωση του ανευρύσματος ανέρχεται σε 13% (7% για τους ασθενείς με διαχωρισμό της αορτής και 19.2% για τους ασθενείς χωρίς διαχωρισμό της αορτής) τη στιγμή που η αναμενόμενη επιβίωση κυμαίνεται στο 75% (79).

1.2.5 Ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής

Τα ανευρύσματα της ανιούσας αορτής ανήκουν στα θωρακικά ανευρύσματα. Είναι τυπικά ατρακτοειδή και μπορεί να εκτείνονται έως το αορτικό τόξο (43,51,70). Τα ανευρύσματα μπορεί να επηρεάσουν ένα ή περισσότερα τμήματα της θωρακικής αορτής, συμπεριλαμβανομένης της ανιούσας αορτής, της αψίδας και της κατερχόμενης θωρακικής αορτής. Αποτελούν μία ξεχωριστή νόσο σε σχέση με τα ανευρύσματα της κατιούσης θωρακικής και κοιλιακής αορτής. Τα ανευρύσματα της ανιούσας θωρακικής αορτής μπορεί να διαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη συμμετοχή της αορτικής ρίζας στο ανεύρυσμα:

i) υπερστεφανιαίος τύπος κατά τον οποίο ο αορτικός δακτύλιος διατηρεί φυσιολογικό μέγεθος, όπως ακριβώς είναι φυσιολογικό σε μέγεθος και το βραχύ τμήμα της αορτής μεταξύ του αορτικού δακτυλίου και της έκφυσης των στεφανιαίων αρτηριών που εκτείνεται έως την κολποσωληνώδη συμβολή. Συνιστά την πιο συχνή κατηγορία

ανευρύσματος ανιούσης θωρακικής αορτής. Το ανεύρυσμα ξεκινάει περιφερικότερα της κολποσωληνώδους συμβολής και σε αυτές τις περιπτώσεις η τυπική χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει την αντικατάσταση του ανευρύσματος με ένα απλό σωληνωτό μόσχευμα το οποίο ξεκινάει περιφερικότερα της έκφυσης των στεφανιαίων αρτηριών και εκτείνεται κεφαλικά έως το τέλος του ανευρύσματος της ανιούσας θωρακικής αορτής.

ii) μαρφανοειδής τύπος (ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι συνδρόμου Marfan) κατά τον οποίο ο αορτικός δακτύλιος και το πιο εγγύς τμήμα της αορτής είναι διατεταμένα. Λόγω αυτού του ιδιαίτερου σχηματισμού η μορφολογία αυτού του ανευρύσματος θυμίζει φλασκή, όπως ακριβώς είναι τα πειραματικά δοχεία που χρησιμοποιούνται στη χημεία. Ο τύπος αυτός ονομάζεται και δακτυλιοαορτική εκτασία. Σε αυτή την κατηγορία ανευρυσμάτων απαιτείται σύνθετη αντικατάσταση όλης της αορτικής ρίζας και της αορτικής βαλβίδας, η οποία συνήθως πραγματοποιείται από ένα σύνθετο προκατασκευασμένο συνθετικό μόσχευμα το οποίο έχει ενσωματωμένο και μία μηχανική βαλβίδα στο εγγύς άκρο του.

iii) σωληνωτός τύπος που αποτελεί μια ενδιάμεση κατηγορία μεταξύ των δύο προηγούμενων τύπων. Ο αορτικός δακτύλιος και η εγγύς ανιούσα θωρακική αορτή είναι ως ένα βαθμό διατεταμένες αλλά όχι αξιοσημείωτα. Η ομοιόμορφη διάμετρος σε όλη την έκταση της ανιούσας θωρακικής αορτής είναι αυτή που τελικά προσδιορίζει τον όρο σωληνωτό ανεύρυσμα. Αυτή η κατηγορία ανευρυσμάτων μπορεί να αντιμετωπιστεί κατά περίπτωση είτε με ένα απλό σωληνωτό μόσχευμα, είτε με ολική αντικατάσταση της αορτικής ρίζας και της ανιούσας θωρακικής αορτής. Επειδή η ηλικία του ασθενούς είναι ένας σημαντικός παράγοντας που λαμβάνεται υπόψη, ένα σωληνωτό μόσχευμα θα προτιμηθεί σε έναν ηλικιωμένο ασθενή, ενώ ένα

σύνθετο μόσχευμα θα χρησιμοποιηθεί σε ένα νεότερο ασθενή ώστε να προληφθεί μελλοντική επιδείνωση της διάτασης της αορτικής ρίζας που θα απαιτούσε επανεπέμβαση.

Τα ΑΑΘΑ χαρακτηρίζονται από μια μακροπρόθεσμη, αθόρυβη φάση ανάπτυξης (ρυθμός ανάπτυξης ~ 1,2 mm ετησίως). Είναι ενδιαφέρον ότι κατά μέσο όρο, τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής αυξάνονται πιο αργά (0,7 mm ετησίως) από τα ανευρύσματα κατιούσας θωρακικής αορτής (1,9 mm ετησίως, οι μεγαλύτερες διαμέτροι φαίνεται να επεκτείνονται πιο γρήγορα από τις μικρότερες διαμέτρους) (80–83). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανάπτυξη του ανευρύσματος είναι ταχύτερη σε ασθενείς με οικογενή ή συνδρομικό ΑΑΘΑ από ό, τι σε αυτούς με εκφυλιστικό ΑΑΘΑ (84–86). Τα ΑΑΘΑ με διάμετρο ≥ 60 mm και τα ανευρύσματα κατιούσας με διάμετρο ≥ 70 mm θεωρούνται ευρέως ότι διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο διαχωρισμού ή ρήξης αορτής (82,86–88).

Αν και το φυσιολογικό μέγεθος της θωρακικής αορτής ποικίλει ανάλογα με το φύλο και το μέγεθος του σώματος, διάμετρος μεγαλύτερη από 4.0 cm θεωρείται γενικά διασταλμένη, ενώ μεγαλύτερη από 4.5 cm θεωρείται ανευρυσματική. Για την φυσιολογικά μικρότερη κοιλιακή αορτή, ο όρος ανεύρυσμα είναι πιο αυστηρός και αναφέρεται σε περιπτώσεις όπου η διάμετρος της αορτής υπερβαίνει τα 3.0cm.

1.2.6 Αιτιολογία των θωρακικών ανευρυσμάτων

Η άποψη ότι δεν υπάρχει μία και μοναδική δυσλειτουργία που είναι υπεύθυνη για την εξέλιξη των ανευρυσμάτων είναι γνωστή στην επιστημονική κοινότητα από τις πρώτες μελέτες των νοσημάτων αυτών. Συνολικά, ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τους διάφορους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με σύνδρομα αορτής και ανευρύσματα (87). Οφείλουμε να αναγνωρίσουμε δύο σημαντικά προβλήματα στη

διάγνωση του ΑΑΘΑ. Πρώτον, ο ασθενής νοσεί από μια καρδιαγγειακή πάθηση που συχνά δεν ευνοεί τη μετακίνηση του στα διαφορετικά διαγνωστικά τμήματα εξαιτίας αιμοδυναμικής αστάθειας και επιπλέον σε πολλά νοσοκομεία και πρόσθετα υγειονομικά κέντρα δεν εντοπίζονται οι προαναφερθείσες υλικοτεχνικές υποδομές διάγνωσης. Τα γεγονότα αυτά αποτελούν σημαντικά κίνητρα για την αναζήτηση και διερεύνηση πιο απλών τεχνικών για την έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση του ΑΑΘΑ.

Η αθηροσκλήρωση είναι ο πιο διαδεδομένος παράγοντας κινδύνου για τα ανευρύσματα κατιούσης θωρακικής αορτής (όπως για τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής), ενώ τα ανευρύσματα ανιούσης θωρακικής αορτής συνδέονται συχνότερα είτε με νόσο του συνδετικού ιστού (συχνότερα σύνδρομο Marfan) είτε με δίπτυχη αορτική βαλβίδα (86,87,89,90). Είναι ενδιαφέρον ότι τα μη σύνδρομα οικογενή ΑΑΘΑ περιλαμβάνουν το 21% όλων των περιπτώσεων ΑΑΘΑ (77% έχουν αυτοσωμικό επικρατή πρότυπο κληρονομικότητας με μεταβλητή εκφραστικότητα και διείσδυση) και συνήθως εμφανίζονται σε νεότερες ηλικίες από τα σποραδικά ΑΘΑ (56,8 ετών έναντι 64,3 ετών) (49,82,84,91–93).

Άλλες αιτίες για σχηματισμό ΑΑΘΑ περιλαμβάνουν το μηχανικό τραυματισμό, φλεγμονώδεις καταστάσεις (όπως αρτηρίτιδα γιγαντιαίων κυττάρων, αρτηρίτιδα Takayasu και αρτηρίτιδα Behçet), χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοκατασταλτικών και έκθεση σε φθοριοκινολόνη h(86,87,94–97). Επιπλέον, αρκετοί μικροοργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, Gram-negative βακίλων και μυκήτων, έχουν συσχετιστεί με ανεύρυσμα αορτής, οδηγώντας σε σπάνιες αλλά θανατηφόρες συνθήκες. Αν και σπάνια στη σημερινή εποχή, η τριτογενής σύφιλη (που προκύπτει από μόλυνση από *Treponema pallidum*) μπορεί να

προκαλέσει ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής σε περίπου 40% των ασθενών (89). Ανευρύσματα ανιούσης και κατιούσης αορτής έχουν επίσης αναφερθεί στο πλαίσιο της HIV αγγειοπάθειας δευτερεύοντος σε πολυπαραγοντικές παθοφυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως νόσου μυκητιασικού ανευρύσματος που σχετίζεται με σαλμονέλα (98,99).

Από την άλλη πλευρά, παρόλο που ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, επιδημιολογικές μελέτες ανέδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της παρουσίας διαβήτη και της συχνότητας των ανευρυσμάτων και των αορτικών διαχωρισμών (100–102). Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι γλυκοζυλιωμένοι σύνδεσμοι στον αορτικό ιστό μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο στην πρόληψη της εξέλιξης ασθενειών της αορτής σε ασθενείς με διαβήτη (100). Μάλιστα, η θεραπεία με μετφορμίνη φαίνεται να περιορίζει την πρόωμη εξέλιξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (103). Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτές οι παρατηρήσεις και να αποσαφηνιστούν οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί.

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με σύνδρομο αορτής και ανευρύσματα (87).

Συνθήκες που σχετίζονται με αυξημένο στρες του αορτικού τοιχώματος

- Υπέρταση, ιδιαίτερα εάν είναι ανεξέλεγκτη
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Χρήση κοκαΐνης ή άλλου διεγερτικού
- Άρση βαρών ή άλλος Valsalva ελιγμός
- Στένωση αορτής

- **Αορτικοί τραυματισμοί (μερική ή πλήρης διατομή της αορτής)**
- ατυχήματα με μηχανοκίνητα οχήματα
- πτώση από μεγάλο ύψος
- λοίμωξη που περιλαμβάνει το τοίχωμα της αορτής είτε από βακτηριαμία είτε από επέκταση παρακείμενης λοίμωξης

Καταστάσεις που σχετίζονται με ανωμαλίες στο μέσο αορτικό χιτώνα

- **Γενετικά σύνδρομα**
- σύνδρομο Marfan
- σύνδρομο Loeys – Diez
- σύνδρομο Ehlers – Danlos, τύπου IV ή αγγειακού τύπου
- σύνδρομο Turner
- σύνδρομο ανευρύσματος-οστεοαρθρίτιδας (AOS)
- άλλα
- **Γενετικά, μη σύνδρομα οικογενή ανευρύσματα θωρακικής αορτής και σύνδρομα αορτικής ανατομής**
- γνωστές γενετικές μεταλλάξεις σε *ACTA2, FBNI, MYH11, MYLK, PRKG1, SMAD3, TGFBR1 ή TGFBR2*
- άγνωστες γενετικές μεταλλάξεις
- **Δίπτυχη αορτική βαλβίδα (συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων αντικαταστάσεων της αορτικής βαλβίδας)**
- **Μη γενετικές καταστάσεις**
- αγγειίτιδα (αρτηρίτιδα Takayasu, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα ή σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet)
- **Άλλα**
- αθηροσκλήρωση

- εγκυμοσύνη
- πολυκυστική νεφρική νόσος
- χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών
- έκθεση σε φθοριοκινολόνη

Ιατρογενείς συνθήκες

- Καρδιοχειρουργική επέμβαση
- Στεφανιαία αγγειογραφία
- Επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία

1.2.7 Συμπτωματολογία των θωρακικών ανευρυσμάτων

Τα ανευρύσματα της θωρακικής αορτής παραμένουν συνήθως ασυμπτωματικά για μεγάλο διάστημα, ενώ συνήθως η έναρξη των συμπτωμάτων σηματοδοτεί την διάταση τους και την επερχόμενη ρήξη τους (75). Ακριβώς λόγω της απουσίας συμπτωμάτων παραμένουν αδιάγνωστα για μακρό χρονικό διάστημα. Δυστυχώς στην συντριπτική τους πλειοψηφία τα ΑΑΘΑ εξελίσσονται σιωπηλά, με τη ρήξη να αποτελεί σε πολλές περιπτώσεις το πρώτο σύμπτωμα. Μόλις το 5-10% των ασθενών εμφανίζουν συμπτώματα που σχετίζονται με τα ανευρύσματά τους, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην πρόωμη διάγνωση τους. Όλα ανευρύσματα μπορούν να προκαλέσουν πόνο που προέρχεται από την ανάπτυξη απότομης τάσης στο αορτικό τοίχωμα ή από πιεστικά φαινόμενα σε γειτονικούς ιστούς. Ο πόνος από την ανιούσα αορτή γίνεται κυρίως αντιληπτός οπισθοσθερνικά. Ο πόνος που οφείλεται σε ανεύρυσμα είναι συχνά δύσκολο να διαχωριστεί από άλλου είδους πόνους. Απαιτείται προσοχή από τον θεράποντα ιατρό κατά την περιγραφή του πόνου από τον ασθενή ώστε να γίνει αντιληπτό αν πρόκειται για μυοσκελετικό ή σπλαχνικό πόνο. Εκατομμύρια ασθενών υποφέρουν από πόνο στην πλάτη, αλλά μόνο ο πόνος του

ανευρύσματος είναι κατά κανόνα ανεξάρτητος από τη θέση του σώματος και τη φυσική δραστηριότητα (51).

Η διάγνωση ενός ΑΑΘΑ γίνεται συνήθως τυχαία στα πλαίσια καρδιολογικής εξέτασης με Triplex καρδιάς ή κατά τη διάρκεια μιας απεικονιστικής εξέτασης (συνήθως ακτινογραφία θώρακα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία, διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, αξονική τομογραφία (CT) που πραγματοποιείται για άλλες ενδείξεις) (75,86). Η συμπτωματολογία ενός ΑΑΘΑ μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη συμμετοχή γειτονικών οργάνων και/ή δομών και περιλαμβάνουν: βραχνάδα (αριστερό παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο), συριγμός (τραχεία και/ή βρόγχοι), δύσπνοια (πνεύμονας), δυσφαγία (οισοφάγος), οίδημα (άνω κοίλη φλέβα).

Η πλειοψηφία των ασθενών πάσχει από αρτηριακή υπέρταση, η οποία συνήθως υποθεραπεύεται (104). Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παραπονιούνται για πόνους σε πλάτη, ωμοπλάτη, αριστερό ώμο (ανεύρυσμα κατιούσας θωρακικής αορτής) και/ή πόνο στον αυχένα ή στη γνάθο (ανεύρυσμα αορτικού τόξου). Τα ανευρύσματα του αορτικού τόξου μπορεί επίσης να προκαλέσουν βράγχος φωνής από πίεση του παλίνδρομου λαρυγγικού. Τα ανευρύσματα της κατιούσας θωρακικής αορτής και τα θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα είναι δυνατόν να προκαλούν πιεστικά φαινόμενα στην τραχεία ή στον αριστερό στελεχιαίο βρόγχο με συνοδό βήχα ,συριγμό ή αναπνευστική δυσχέρεια. Από συμπίεση του οισοφάγου είναι δυνατόν να προκληθεί δυσφαγία (86,102).

Τα ΑΑΘΑ δεν μπορούν να ανιχνευτούν στη φυσική εξέταση εκτός και αν προκαλούν ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, η οποία γίνεται αντιληπτή με το χαρακτηριστικό διαστολικό φύσημα το οποίο ακούγεται καλύτερα στο δεξιό ή αριστερό άνω όριο του στέρνου. Η υπόταση ή το σοκ συνήθως σηματοδοτούν

αιμορραγία (διαρροή ή ρήξη) στον υπεζωκότα και/ή τον περικαρδιακό χώρο. Σπανιότερα, μπορεί να εντοπιστεί επίσης γαστρεντερική αιμορραγία (αορτοοισοφαγικό συρίγγιο) ή αιμόπτυση (ρήξη ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής στον βρόγχο του αριστερού πνεύμονα) (70). Από τα ανευρύσματα της κατιούσας αορτής είναι δυνατόν να εμβολιστεί αθηρωματικό υλικό ή πήγμα με επακόλουθη απόφραξη αρτηριακών κλάδων και ισχαιμία ενδοκοιλιακών οργάνων ή των κάτω άκρων. Ένα ασταθές αιμοδυναμικό κλινικό σενάριο θα πρέπει να προκαλέσει απεικονιστικό έλεγχο έκτακτης ανάγκης και επακόλουθες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως για τραυματική βλάβη στην αορτή (57).

Στην περίπτωση της ρήξης ή του οξέως διαχωρισμού της αορτής ο πόνος είναι συνήθως οξύς, ενώ έχει χρόνιο χαρακτήρα στην περίπτωση του διατεινόμενου ανευρύσματος (81,89,100). Η εντόπιση του πόνου συνήθως καθορίζει και την περιοχή της πάσχουσας αορτής. Τα ανευρύσματα της ανιούσας αορτής προκαλούν άλγος του προσθίου θωρακικού τοιχώματος, ενώ τα ανευρύσματα του αορτικού τόξου συνοδεύονται από αντανάκλαση του άλγους στην τραχηλική χώρα. Τα ανευρύσματα της κατιούσας θωρακικής αορτής συνήθως προκαλούν άλγος στην μεσοπλάτια χώρα, ενώ όταν εντοπίζονται στην περιοχή του αορτικού τμήματος του διαφράγματος συνοδεύονται από αντανάκλαση του άλγους στο επιγάστριο (87). Ευμεγέθη ανευρύσματα της ανιούσας αορτής είναι δυνατόν να προκαλέσουν σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας λόγω συμπίεσης ή και απόφραξης της ευένδοτης άνω κοίλης φλέβας. Είναι ένα φαινόμενο που εντοπίζεται σπανίως, άλλα όταν συμβεί μπορεί να συνοδευτεί από όλα τα συμπτώματα του συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας με οίδημα κεφαλής, τραχήλου, άνω άκρων και άνω ημιμορίου του θώρακα με συνοδό διάταση των φλεβών του, κυάνωση κεφαλής - τραχήλου, δύσπνοια, κεφαλαλγία και δυσφαγία (51).

Η ρήξη της αορτής σχετίζεται με οξεία και δραματική συμπτωματολογία, συνήθως πολύ ισχυρό πόνο που συνοδεύεται από απώλεια συνείδησης ή θάνατο λόγω της μεγάλης έκτασης εσωτερικής αιμορραγίας. Αν η ανιούσα αορτή ραγεί στο περικάρδιο τότε εκδηλώνεται κλινικά με εικόνα καρδιακού επιπωματισμού, ενώ εάν ραγεί η κατιούσα θωρακική αορτή τότε εκδηλώνεται με αιμοθώρακα αριστερά. Η ρήξη του ανευρύσματος στα περιβάλλοντα όργανα είναι δυνατόν να εκδηλωθεί κλινικά με αιμόπτυση, αιματέμεση ή αιμορραγία κατωτέρου πεπτικού. Ειδικότερα, η ρήξη της ανιούσας αορτής συνοδεύεται από θωρακικό πόνο και καρδιακό επιπωματισμό (73,100). Τα ΑΑΘΑ μέσω της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας που συχνά προκαλούν, μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια με τα αντίστοιχα συμπτώματα. Καθώς η αορτική ρίζα μεγαλώνει σε διάμετρο, οι γλωχίνες της αορτικής βαλβίδας σταδιακά απομακρύνονται από το σημείο συναρμογής τους και επιτρέπουν την παλινδρόμηση αίματος μέσα από το κενό που δημιουργείται κατά τη σύγκλισή τους. Επιπλέον, τα ανευρύσματα της ανιούσας θωρακικής αορτής μπορεί να παραμορφώσουν ή και να αποφράξουν την τραχεία οδηγώντας σε συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα. Σε οξύ διαχωρισμό τύπου Α κατά Stanford η κλινική εικόνα εκτός του οξέως διαξιφιστικού άλγους μπορεί να συμπεριλαμβάνει οξεία ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, καρδιακό επιπωματισμό, μυοκαρδιακή ισχαιμία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ισχαιμία τελικών οργάνων. Σε οξύ διαχωρισμό τύπου Β κατά Stanford μπορεί να προκληθεί ισχαιμία ενδοκοιλιακών οργάνων, ισχαιμία κάτω άκρων ή νεφρική ανεπάρκεια (105).

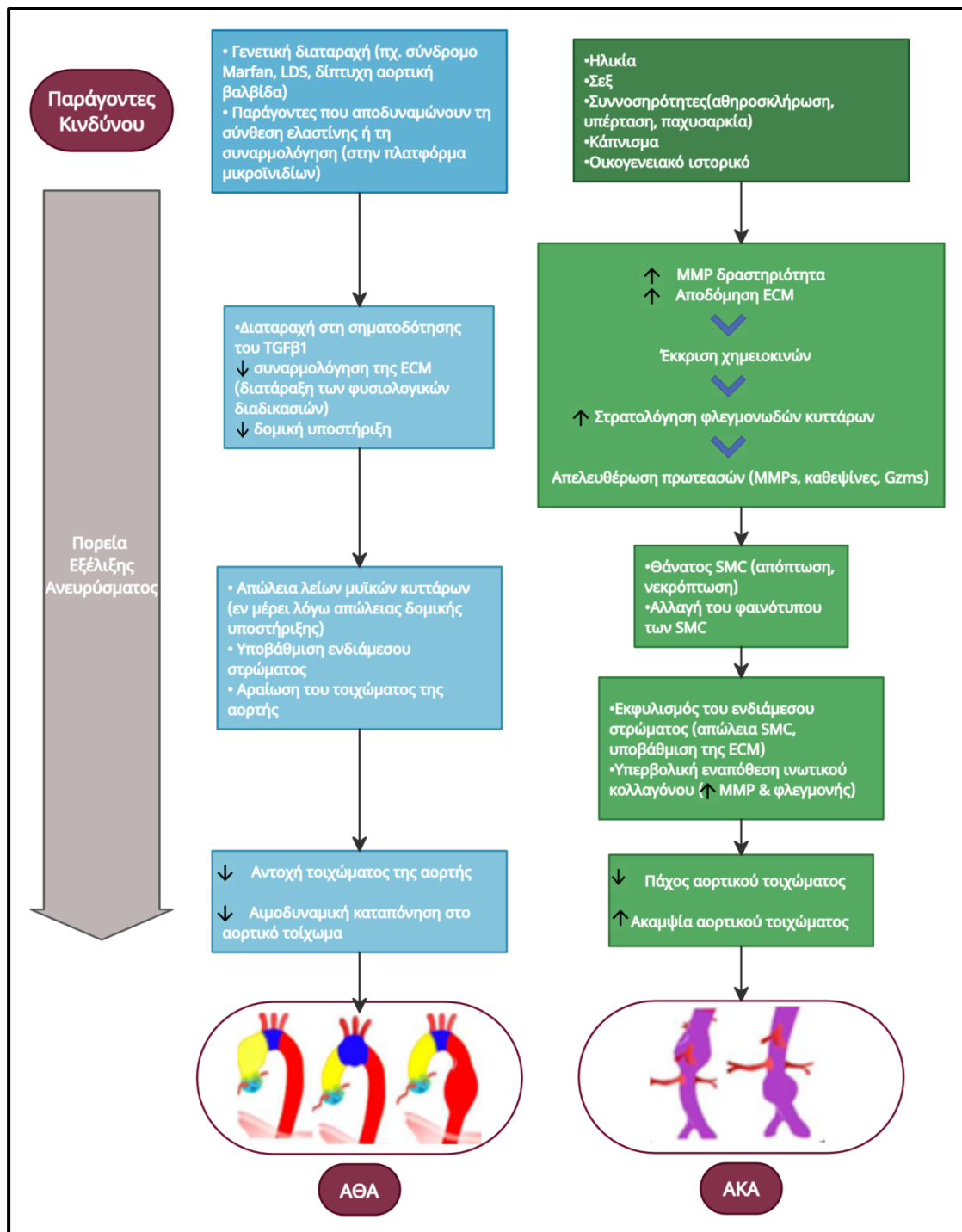
Πράγματι όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, λόγω της περιορισμένης και σπάνιας συμπτωματολογίας των ΑΑΘΑ είναι φυσικό επακόλουθο ότι η διάγνωση του γίνεται κατά κανόνα τυχαία από απεικονιστικές εξετάσεις που γίνονται για άλλους λόγους. Οι απεικονιστικές εξετάσεις (αξονικές και μαγνητικές τομογραφίες και

υπερηχογραφήματα καρδιάς) συνιστούν επομένως τη μοναδική σχεδόν ευκαιρία για πρόληψη των θανάτων που οφείλονται στα ανευρύσματα μέσω της έγκαιρης εντόπισης και αντιμετώπισής τους (75). Είναι ξεκάθαρο ότι τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει σημαντική άνοδος στη διάγνωση των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής και των συμβαμάτων τους, κυρίως λόγω της αύξησης διενέργειας απεικονιστικών εξετάσεων. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται για το σύνολο του πληθυσμού σε χώρες που καταγράφουν λεπτομερώς στατιστικά επιδημιολογικά στοιχεία όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ολλανδία και οι Η.Π.Α (106–109). Ωστόσο παραμένει αδιευκρίνιστο αν οφείλεται στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων η αύξηση στις διαγνώσεις σε ένα περισσότερο γερασμένο γενικό πληθυσμό ή αν αποτελεί μια επίπτωση του ίδιου του νοσήματος εξαιτίας των αυξημένων παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στην εμφάνιση τους.

1.2.8 Παθοφυσιολογία των θωρακικών ανευρυσμάτων

Το ανεύρυσμα θωρακικής αορτής είναι μια κλινικά σιωπηλή και δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια της οποίας η παθοφυσιολογία είναι ελάχιστα κατανοητή. Η διαταραχή της δομικής ακεραιότητας της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM) της αορτής, μαζί με τη διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας και την απώλεια κυττάρων, αποτελούν τα βασικά χαρακτηριστικά μιας ανευρυσματικής αορτής. Έχει διαπιστωθεί ότι τα ανευρύσματα θωρακικής και κοιλιακής αορτής είναι ξεχωριστές παθολογίες και εμφανίζονται ως απόκριση σε διαφορετικά ερεθίσματα, περιλαμβάνοντας διαφορετικά μοριακά μονοπάτια (110) (Εικόνα 10). Η εφαρμογή δεδομένων που προέρχονται από ζωικά μοντέλα και ανάλυση ανθρώπινου ιστού για τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής μπορεί να αποδειχθεί παραπλανητική δεδομένης της τρέχουσας απόδειξης δομικής και βιοχημικής ετερογένειας της αορτής πάνω και κάτω από το

διάφραγμα. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν διάφορες ομοιότητες στις δύο κατηγορίες ανευρυσμάτων που περιλαμβάνουν κυτταρικά και μοριακά γεγονότα.



Εικόνα 10. Σύνοψη των παραγόντων κινδύνου και των κυτταρικών και μοριακών γεγονότων που οδηγούν σε ανεύρυσμα αορτής. Αν και υπάρχουν ευδιάκριτες

διαφορές μεταξύ ανευρύσματος θωρακικής αορτής (ΑΘΑ) και ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ), αυτές οι 2 παθολογίες μοιράζονται επίσης κοινούς μηχανισμούς. ECM: εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Gzms: γρανζύμια, LDS: σύνδρομο Loeys-Dietz, MMP: μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας. SMC: λεία μυϊκά κύτταρα. TGFβ1: μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντα-β1.

Η γενετική προδιάθεση είναι πιο συχνή στα ΑΑΘΑ και περιλαμβάνει σύνδρομα όπως το Marfan, το Loeys-Dietz και Ehlers-Danlos τύπου IV καθώς και αυτοσωμικά επικρατή πρότυπα κληρονομικότητας (Πίνακας 3) (111,112). Η διερεύνηση των συνεπειών αυτών των γνωστών μεταλλάξεων έδωσε εικόνα για τα μονοπάτια σηματοδότησης που οδηγούν στην εκφυλιστική αναδιαμόρφωση της ECM της αορτής με τον TGF-β να παίζει σημαντικό ρόλο. Οι διάφορες πρωτεολυτικές δραστηριότητες εντός του αορτικού τοιχώματος συμμετέχουν στη δημιουργία βλαβών στη δομή της ECM καθώς και στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών. Οι κύριες παθολογικές διαδικασίες που εμπλέκονται στο ανεύρυσμα της αορτής περιλαμβάνουν τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων και την αποσυναρμολόγηση της ECM. Η φλεγμονή μπορεί να διεγείρει την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης μήτρας (MMPs) και την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων, δημιουργώντας έναν καταστροφικό φαύλο κύκλο που προάγει τον εκφυλισμό του αορτικού τοιχώματος.

Η φλεγμονή εμπλέκεται έντονα στην παθογένεση τόσο του ανευρύσματος θωρακικής (113,114), όσο και κοιλιακής αορτής (111,115). Ένας «φλεγμονώδες ανεύρυσμα αορτής» είναι μια καλά καθορισμένη κλινική οντότητα, με συγκεκριμένα απεικονιστικά και χειρουργικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου ενός πυκνού

τοιχώματος ανευρύσματος και εκτεταμένης περι-ανευρυσματικής ίνωσης (116). Κύτταρα τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας έχουν εντοπιστεί σε δείγματα ανευρύσματος αορτής (117). Η φλεγμονή της αορτής χαρακτηρίζεται από διήθηση ουδετερόφιλων, μαστοκυττάρων, μακροφάγων, φυσικών κυττάρων δολοφόνων και λεμφοκυττάρων T και B (118,119). Τα φλεγμονώδη κύτταρα φαίνεται ότι εκκρίνουν χημειοκίνες, κυτοκίνες, ρίζες οξυγόνου (ROS) και διεγείρουν τα λεία μυϊκά κύτταρα να εκκρίνουν μεταλλοπρωτεΐνάσες, οι οποίες αποικοδομούν τις δομικές πρωτεΐνες της αορτής, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ή τη διεύρυνση ανευρύσματος (117).

Το σηματοδοτικό μονοπάτι του TGFβ είναι ο κύριος μηχανισμός για τη σύνθεση ελαστίνης, κολλαγόνου και ινιδιακών πρωτεϊνών της ECM στην αορτή. Αλλαγές στα μονοπάτια σηματοδότησης του TGFβ έχουν συνδεθεί έντονα με το ανεύρυσμα θωρακικής αορτής, αλλά μπορεί επίσης να συσχετιστούν με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο αν τα αποτελέσματα είναι προστατευτικά ή επιβλαβή (120,121). Η σύνθεση του TGFβ, η απελευθέρωση του και η ενεργοποίηση των υποδοχέων του είναι διαδικασίες που απαιτούν πολλαπλά βήματα, αυξάνοντας την πολυπλοκότητα της λειτουργίας του TGFβ. Οι συνδέτες του TGFβ (TGFβ1, TGFβ2 και TGFβ3) μεταγράφονται με τη βοήθεια της προ-πρωτεΐνης (LAP), η οποία διασπάται ενδοκυττάρια αλλά παραμένει συνδεδεμένη με τον TGFβ μέσω ενός μη ομοιοπολικού δεσμού. Το σύμπλοκο TGFβ-LAP(LC) εκκρίνεται και δεσμεύεται με φμπρονεκτίνη ή φμπριλλίνη εντός του δικτύου της ECM μέσω ομοιοπολικού δεσμού (122). Η ενεργοποίηση του μονοπατιού του TGFβ είναι μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων που απαιτεί πρωτεολυτική απελευθέρωση του ενεργού ομοδιμερούς TGFβ (25 kDa) από το LC και μόνο τότε μπορεί να συνδεθεί με τους υποδοχείς TGFβ (123). Οι πρωτεάσες που έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα και

μπορούν να μεσολαβήσουν στην απελευθέρωση του TGFβ από το σύμπλοκο του περιλαμβάνουν τις MMP2, MMP9, MT1-MMP (124,125), πλασμίνη και τη μορφογενή οστική πρωτεΐνη-1 (BMP-1) (126). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι εκτός από τη λειτουργία αποικοδόμησης της ECM, αύξηση της δραστηριότητας των MMPs μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αύξηση της σύνθεσης ECM, μέσω του ρόλου τους στην ενεργοποίηση του TGFβ. Κατά τη σύνδεση του συνδέτη TGFβ με τον υποδοχέα TGFβ τύπου II (TGFβRII), ο συνδέτης διμερίζεται με και φωσφορυλιώνει το TGFβRI, το οποίο διαδίδεται μέσω σηματοδότησης μέσω φωσφορυλίωσης του μονοπαιού Smad (Smad2/3). Ωστόσο, μετάλλαξη οποιουδήποτε υποδοχέα (TGFβRI ή TGFβRII) είναι αρκετή για να διακόψει την ενεργοποίηση αυτής της οδού σηματοδότησης παρά την άφθονη παρουσία του συνδέτη TGFβ.

Το σύνδρομο Marfan είναι η πιο εκτεταμένα μελετημένη γενετική διαταραχή που σχετίζεται με το ανεύρυσμα θωρακικής αορτής. Το σύνδρομο Marfan προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη φμπριλλίνη-1 (*Fbn1*), το ικρίωμα που απαιτείται για τη συναρμολόγηση των ινών ελαστίνης (127). Το σύνδρομο Marfan τύπου 2 έχει συνδεθεί με μεταλλαγή του TGFβRII, οδηγώντας σε διακοπή της οδού σηματοδότησης του TGFβ και μειωμένη παραγωγή ECM (128). Το σύνδρομο Marfan έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μετάλλαξη της *Fbn1*, προκαλώντας κατακερματισμό ινών ελαστίνης και δυνητικά υπερδραστηριότητα του TGFβ (129,130). Η υπερδραστηριότητα του TGFβ στα πλαίσια του συνδρόμου Marfan έχει προταθεί ότι αυξάνει τη σηματοδότηση αγγειοτενσίνης II που μπορεί να προκαλέσει μεταγραφή του TGFβ και να ρυθμίσει την έκφραση των MMP που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση του TGFβ (MMP2, MMP9 και MT1-MMP) (131). Ωστόσο, η εξουδετέρωση του TGFβ σε μοντέλο έγχυσης αγγειοτενσίνης II (ANG II) δεν ήταν προστατευτική αλλά προωθούσε θανατηφόρους διαχωρισμούς αορτής (132).

Ομοίως, η θεραπεία ασθενών με σύνδρομο Marfan με λοσαρτάνη για την καταστολή της δραστηριότητας του TGFβ δεν προστάτευε από το διαχωρισμό της αορτής, την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση ή τον θάνατο (133). Η προτεινόμενη υπερδραστηριότητα του TGFβ σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan θα μπορούσε επίσης να εξηγηθεί επειδή, απουσία Fbn1, ο TGFβ δεν είναι σε θέση να συνδεθεί με την ECM και ως εκ τούτου καθίσταται εμφανώς διαθέσιμος για την ενεργοποίηση των υποδοχέων του και ευρύτερα του μονοπατιού σηματοδότησης.

Αυξανόμενα δεδομένα δείχνουν ότι η στόχευση του TGFβ δεν προσφέρει κανένα ευεργετικό αποτέλεσμα στο σύνδρομο Marfan. Η εξουδετέρωση του TGFβ με αντίσωμα 1D11 αντι-TGFβ σε μοντέλα συνδρόμου Marfan *Fbn1*^{1039G/+} ή *Fbn1*^{mgR/mgR} είχε ως αποτέλεσμα πιο δυσμενείς αναδιαμορφώσεις και επιδείνωση της αορτοπάθειας σε ποντίκια (134). Επιπλέον, ο γενετικές τροποποιήσεις των μορίων σηματοδότησης TGFβ, μέσω μείωσης του SMAD4 (*Smad4*^{+/-}) (135), ή του TGFβ2 (*Tgfb2*^{+/-}) (136) ή κατάργηση της έκφρασης του TGFRII σε λεία μυϊκά κύτταρα (137) σε ποντίκια *Fbn1*^{C1039G/+} με σύνδρομο Marfan επιδείνωσαν την αορτοπάθεια. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι ο TGFβ δεν είναι η κινητήρια δύναμη στην ανάπτυξη ανευρύσματος θωρακικής αορτής σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan και ότι άλλοι παράγοντες, όπως η μηχανική αποσταθεροποίηση των ινών ελαστικής απουσία λειτουργικής φμπριλλίνης-1, μπορεί να είναι η κύρια αιτία πρόκλησης του ΑΘΑ. Αυτή η αντίληψη θα ήταν σύμφωνη με την αναφορά ότι αυξημένη δραστηριότητα του TGFβ εμφανίζεται μόνο σε προχωρημένα στάδια ανάπτυξης της νόσου και ότι η σηματοδότηση του TGFβ είναι αμετάβλητη σε νεαρά ποντίκια *Fbn1*^{C1039G/+} με σύνδρομο Marfan παρά την πρόωπη παρουσία αορτικής νόσου (138), αμφισβητώντας περαιτέρω τον αιτιολογικό ρόλο του TGFβ σε αυτήν την ασθένεια.

Το σύνδρομο Loeys-Dietz είναι μια άλλη διαταραχή του συνδετικού ιστού με φαινοτυπική επικάλυψη με το σύνδρομο Marfan, που παρουσιάζει πρόιμη και προοδευτική διεύρυνση της ρίζας της αορτής, ενώ οι ασθενείς με Loeys-Dietz εμφανίζουν επίσης υψηλό κίνδυνο ανευρύσματος και διαχωρισμού σε μικρότερες αρτηρίες (85). Το σύνδρομο Loeys-Dietz προκαλείται συχνότερα από ετερόζυγη μετάλλαξη του TGFβRI ή του TGFβRII, εμποδίζοντας τον διμερισμό τους και μειώνοντας σημαντικά τη σηματοδότηση του TGFβ (136). Επιπλέον, μεταλλάξεις που διαταράσσουν την παραγωγή, την επεξεργασία ή τη δραστηριότητα του μονοπατιού του TGFβ έχουν συνδεθεί με το σύνδρομο Loeys-Dietz, όπως μεταβολές των μορίων συνδετών του TGFβ (TGFβ2 (139), TGFβ3 (140)), των υποδοχέων TGFβ I και II (141) και των μετατροπέων σήματος του μονοπατιού TGFβ (Smad3 (142) και Smad4 (143)) (136). Ποντίκια που δεν εκφράζουν τον TGFβRII στα λεία μυϊκά κύτταρα (*Tgfbr2^{flx/flx}/Myh11^{CreERT2}*) και ποντίκια με μείωση της έκφρασης του TGFβRII συνολικά στον οργανισμό τους (*Tgfbr2^{G357W/+}*) έχουν χρησιμοποιηθεί ως ζωικά μοντέλα για τη μελέτη του συνδρόμου Loeys-Dietz (144). Το ΑΑΘΑ σε αυτά τα ζώα, παρόμοια με τους ασθενείς με σύνδρομο Loeys-Dietz, έχει αποδοθεί σε παράκαμψη της σηματοδότησης του TGFβ. Ωστόσο, απομένει να αποδειχθεί ότι η εξουδετέρωση του TGFβ βελτιώνει την έκβαση της νόσου σε ασθενείς με σύνδρομο Loeys-Dietz ή σε ζωικά μοντέλα (120).

Επομένως, παρά την καλά τεκμηριωμένη αύξηση της δραστηριότητας του μονοπατιού σηματοδότησης του TGFβ σε ζωικά μοντέλα και σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan και σύνδρομο Loeys-Dietz, η αναστολή του δεν έχει προσφέρει μέχρι στιγμής σαφές θεραπευτικό όφελος και σε ορισμένα ζωικά μοντέλα επιδεινώνει τη νόσο. Δεδομένης της σημασίας της σηματοδότησης του TGFβ για τη φυσιολογική διαμόρφωση του αορτικού τοιχώματος (και ίσως άλλων αρτηριών), δεν αποτελεί

έκπληξη το γεγονός ότι η αναστολή της έκφρασης του κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα θα είχε σημαντικές επιπτώσεις. Ο TGFβ έχει επίσης αναφερθεί ότι μπορεί να παράσχει προστασία έναντι του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, αφού η εξουδετέρωσή του (132) ή η διακοπή του μονοπατιού σηματοδότησης μετά από απώλεια του SMAD3 (145) ή του SMAD4 (146) αύξησε τη φλεγμονή και την ευαισθησία για πρόκληση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής.

Το αγγειακό σύνδρομο Ehlers-Danlos τύπου IV χαρακτηρίζεται από αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομησης. Μεγαλύτερες από 70 μεταλλάξεις του γονιδίου *COL3A1* έχουν εντοπιστεί και δυσλειτουργία στο κολλαγόνο τύπου III φαίνεται ότι οδηγεί σε διάταση αορτής με τόσο σοβαρή αγγειακή ευθραυστότητα που οι χειρουργικές επεμβάσεις είναι συχνά ανεπιτυχείς (115). Σε ασθενείς με Ehlers-Danlos τύπου IV έχει σημειωθεί σημαντική φαινοτυπική επικάλυψη με το σύνδρομο Loeys-Dietz και περαιτέρω μελέτη τους έδειξε ότι οι υποδοχείς TGF-β1 και ως εκ τούτου το μονοπάτι σηματοδότησης του TGFβ σε αυτούς τους ασθενείς είχαν έντονη έκφραση (147).

Ακόμη, έχουν ταυτοποιηθεί μη συνδρομικά οικογενή μοτίβα κληρονομησης του ΑΑΘΑ ως περιστατικά μεμονωμένης εκδήλωσης ασθένειας. Περίπου το 20% αυτών των ασθενών με ΑΑΘΑ έχουν ένα μέλος της οικογένειας που έχει προσβληθεί από ανεύρυσμα και αυτά τα ανευρύσματα εκδηλώνονται νωρίτερα και έχουν ταχύτερη ανάπτυξη από τα σποραδικά ΑΑΘΑ (121). Αρκετές αιτιολογικές μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί στα οικογενή ανευρύσματα αορτής. Το γονίδιο *ACTA2* κωδικοποιεί την ακτίνη-α2 λείου μυός, οδηγώντας σε λεία μυϊκά κύτταρα με αποδιοργανωμένα και συσσωρευμένα νημάτια ακτίνης και επακόλουθη βλάβη της κυτταρικής προσαρμογής στην τοπική μηχανική καταπόνηση. Η σύνδεση ανάμεσα

στη δυσλειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων και την αποικοδόμηση του αορτικού έσω χιτώνα δεν έχει ακόμη πλήρως καθοριστεί, ωστόσο το γονίδιο *ACTA2* συνιστά το πιο συνηθισμένο σημείο μετάλλαξης κατά την κατηγοριοποίηση των οικογενών ΑΑΘΑ. Ακόμη ένα γονίδιο που σχετίζεται με οικογενή ΑΑΘΑ είναι το *MYH11* που κωδικοποιεί το πεπτιδίο της μυοσίνης-β βαριάς αλυσίδας (81,148). Έχει ενδιαφέρον ότι στον αορτικό ιστό ασθενών με μεταλλάξεις στο *MYH11* βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης II, δείχνοντας μια πιθανή σχέση με τη δραστηριότητα του TGF-β1 (149).

Ποικίλα κυτταρικά και μοριακά γεγονότα έχουν βρεθεί να συμμετέχουν στις εκφυλιστικές παθολογικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατά την ανάπτυξη του ανευρύσματος της αορτής. Η προτεινόμενη συμβολή καθενός από τους κύριους αγγειακούς και φλεγμονώδεις τύπους κυττάρων αναθεωρήθηκε πρόσφατα από τους Quintana και Taylor (150). Αξίζει να επικεντρωθούμε στα λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία συμβάλλουν σημαντικά στη λειτουργία της αορτής. Η μειωμένη πυκνότητα των λείων μυϊκών κυττάρων είναι ένα κοινό παθολογικό χαρακτηριστικό των ανευρυσμάτων θωρακικής και κοιλιακής αορτής.

Δείκτες απόπτωσης όπως το αποδομημένο DNA και ενεργοποιημένη κασπάση-3 ανιχνεύονται σε ανευρυσματικούς ιστούς ανθρώπινης και ζωικής αορτής (151–156), υποδηλώνοντας μια έντονη ενίσχυση της αποπτωτικής δραστηριότητας που σχετίζεται με το ανεύρυσμα. Παρότι η πλειοψηφία των κυττάρων σε απόπτωση σε ανευρυσματικό αορτικό τοίχωμα είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα, είναι δύσκολο να αποδειχθεί η ακριβής αιτία που προκαλεί απόπτωση κατά το ανεύρυσμα στον άνθρωπο. Ωστόσο, πολλοί παράγοντες που εντοπίζονται στους ανευρυσματικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του έντονου οξειδωτικού στρες, της απώλειας

στήριξης της ECM, της παρουσίας προαπτωτικών φλεγμονωδών κυττάρων και κυταροκινών είναι ικανοί να οδηγήσουν σε κυτταρική απόπτωση. Πειραματικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη φλεγμονή, όπως η αφαίρεση των μαστοκυττάρων (157) ή η γενετική αναστολή της έκφρασης του υποδοχέα χημειοκίνης *CCR2* (158), βρέθηκε ότι εξασθενούν την απόπτωση, υποστηρίζοντας μια αιτιώδη σχέση μεταξύ φλεγμονής και κυτταρικού θανάτου.

Η απώλεια λείων μυϊκών κυττάρων από απόπτωση επίσης βλάπτει τον εγγενή μηχανισμό επιδιόρθωσης επειδή τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα είναι ο κύριος κυτταρικός τύπος που είναι υπεύθυνος για τη βιοσύνθεση ελαστίνης και άλλων πρωτεϊνών της ECM στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων. Μάλιστα, πειραματικές προσεγγίσεις που θέτουν σε κίνδυνο την κυτταρική επιβίωση έχει βρεθεί ότι επιταχύνουν την ανάπτυξη ανευρύσματος. Ο Shen *et al.* (159) παρατήρησαν μειωμένα επίπεδα ενεργής Akt στο μέσο στρώμα του τοιχώματος της αορτής σε ασθενείς με ΑΑΘΑ. Τα ποντίκια με έλλειψη *Akt2* ανταποκρίνονται στην έγχυση ANG II με πιο έντονη απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων και πιο σοβαρό ανεύρυσμα αορτής σε σύγκριση με τα ποντίκια ελέγχου (159). Η απελίνη (μέλος των λιποκινών) είναι ένα ενδογενές πεπτιδίο που παράγεται από μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Wang *et al.* (160) έδειξαν ότι η απελίνη προστατεύει τα λεία μυϊκά κύτταρα της αορτής από την απόπτωση. Από την άλλη πλευρά, η ανεπάρκεια απελίνης ενίσχυσε το σχηματισμό ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής σε ποντίκια, αυξάνοντας την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων και το οξειδωτικό στρες, ενώ η χορήγηση ενός αναλόγου απελίνης μακράς διάρκειας απέτρεψε το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και τη ρήξη αορτής (160).

Ακόμη μια διαδικασία που μπορεί ενδεχομένως να συνδεθεί με την παθοφυσιολογία των ανευρυσμάτων είναι η έννοια της φαινοτυπικής διαφοροποίησης (switch) των λείων μυϊκών κυττάρων. Η έννοια αυτή είναι καλά εδραιωμένη στο πλαίσιο της αθηροσκλήρωσης και της επαναστένωσης (161). Σε ένα υγιές αρτηριακό τοίχωμα, τα λεία μυϊκά κύτταρα θεωρούνται ότι είναι συσταλτικά (contractile) επειδή διατηρούν τον αγγειακό τόνο και παραμένουν ήρεμα. Ωστόσο, σε παθολογικές καταστάσεις όπως το ανεύρυσμα της αορτής πιστεύεται ότι διαφοροποιούνται σε έναν συνθετικό φαινότυπο και εκκρίνουν άφθονες ποσότητες πρωτεϊνών της ECM, πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν σε μια προσπάθεια να αποκαταστήσουν τραυματισμούς. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται ως φαινοτυπικό switch και θεωρείται ότι συμβαίνει σε πολύ πρώιμο στάδιο της αγγειακής παθολογίας. Το οξειδωτικό στρες έχει προταθεί ως ένας από τους παράγοντες ενεργοποίησης για την έναρξη της μετάβασης των λείων μυϊκών κυττάρων από συσταλτικό σε συνθετικό φαινότυπο σε ανεύρυσμα αορτής (162). Η σπουδαιότητα του φαινοτυπικού switch των λείων μυϊκών κυττάρων στην παθοφυσιολογία του ανευρύσματος προτάθηκε κατά τη μελέτη σε ποντίκια με ανεπάρκεια *KLF4*, ενός μεταγραφικού παράγοντα γνωστού για τον έλεγχο του φαινοτύπου των λείων μυϊκών κυττάρων (163). Αν και απομένει να αποδειχθεί εάν ο *KLF4* συμβάλλει στην παθογένεια του ανευρύσματος κυρίως μέσω της ρύθμισης του φαινοτύπου των λείων μυϊκών κυττάρων, αυτή η μελέτη έδειξε ότι ο *KLF4* συνδέεται με τους υποκινητές των γονιδίων των λείων μυϊκών κυττάρων κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του ανευρύσματος. Το γεγονός αυτό καθιστά πιθανό το ρόλο του φαινοτυπικού switch στην παθογένεια του ανευρύσματος (163).

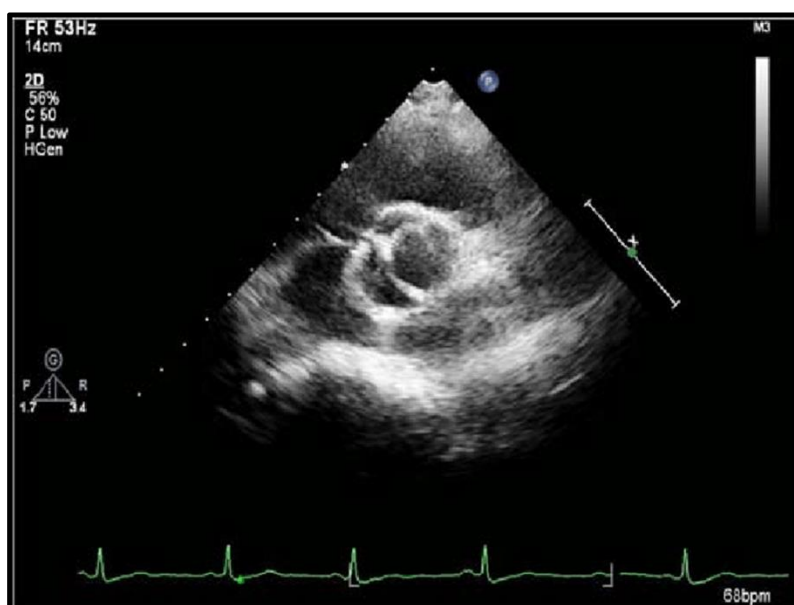
Αξίζει ακόμη να σταθούμε στα περιστατικά δίπτυχης αορτικής βαλβίδας (12,164) (Εικόνα 11). Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα συνιστά μία συνήθη μορφή συγγενούς καρδιοπάθειας που εμφανίζεται περίπου στο 1% του γενικού πληθυσμού

(άνδρες : γυναίκες 2:1). Υπό φυσιολογικές συνθήκες η αορτική βαλβίδα αποτελείται από τρεις πτυχές (γλωχίνες) οι οποίες έχουν σχήμα ισοσκελούς τριγώνου. Στην περίπτωση της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, συνήθως δύο από τις τρεις γλωχίνες είναι συγκολλημένες, με αποτέλεσμα την μη ομαλή διάνοιξη της και την στροβιλώδη ροή αίματος μέσα από αυτή. Αυτό οδηγεί σε εκφυλιστικές αλλαγές της βαλβίδας και σχετίζεται με διάταση της αορτής. Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να εμφανίζεται σποραδική ή ενίοτε να είναι κληρονομούμενη. Δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο τρόπος κληρονόμησης μιας οικογενούς δίπτυχης αορτικής βαλβίδας είναι μεταβλητός, αλλά συνήθως είναι αυτοσωμικός επικρατής (165). Σχεδόν το 20% έως 30% των άλλων μελών της οικογένειας έχουν δίπτυχη αορτική βαλβίδα.

Ο ακριβής μηχανισμός σχηματισμού δίπτυχης αορτικής βαλβίδας είναι ακόμα άγνωστος. Υπάρχουν διάφορες θεωρίες σχετικά με την παθογένεια του. Μια θεωρία προτείνει ότι η μη φυσιολογική ροή αίματος μέσω της βαλβίδας κατά τη διάρκεια μιας φάσης ανάπτυξης οδηγεί σε ατελή διαχωρισμό της βαλβίδας (166). Οι Karpstein AP *et al.* διερεύνησαν επίσης μια άλλη θεωρία σύμφωνα με την οποία η μη φυσιολογική μετανάστευση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας έχει ως αποτέλεσμα τη σύντηξη των πτυχών της αορτικής βαλβίδας (167). Ορισμένες μελέτες προτείνουν ότι η απουσία ενδοθηλιακής συνθετάσης νιτρικού οξειδίου μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό δίπτυχης αορτικής βαλβίδας (168).

Ο επιπολασμός της νόσου έχει αυξηθεί χάρη στην εξέλιξη του διαθωρακικού υπερήχου καρδιάς. Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να υποστεί πιο εύκολα ανεπάρκεια ή στένωση και είναι πιο ευάλωτη για εμφάνιση λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας (50% έως 75% των ασθενών) (169). Άτομα με αυτή τη διαταραχή μπορεί να εμφανίσουν διάταση ή ανεύρυσμα της ανιούσας αορτής/ διαχωρισμό, ο

οποίος μπορεί να οφείλεται σε υποκείμενη αορτοπάθεια, εκφύλιση ή αιμοδυναμικές παραμέτρους. Συνυπάρχει συχνά με άλλες παθολογίες όπως το σύνδρομο Turner (30% των περιπτώσεων) (170). Ομοίως, το 30% των περιπτώσεων με σύνδρομο William και κοιλιακό διαφραγματικό ελάττωμα σχετίζονται επίσης με την παρουσία δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. Είναι επίσης διαδεδομένο σε ορισμένα σπάνια σύνδρομα όπως το σύνδρομο Shone (171).



Εικόνα 11. Υπερηχογράφημα καρδιάς που αποκαλύπτει την παρουσία δίπτυχης αορτικής βαλβίδας.

Πίνακας 3. Γονιδιακές μεταλλαγές και χαρακτηριστικά των συνδρόμων σχετιζόμενων με ανεύρυσμα θωρακικής αορτής.

Σύνδρομο	Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Χαρακτηριστικά
Marfan	<i>FBNI</i>	Φιμπριλλίνη-1	-Διάταση αορτικής ρίζας στο ύψος των κόλπων του Valsalva

			<ul style="list-style-type: none"> - Διαχωρισμός κατιούσας αορτής - Πρόπτωση μιτροειδούς - Εξάρθρωση του φακού (ectopia lentis) - Ατροφικές ραβδώσεις στο δέρμα - Εκτασία της σκληράς μήνιγγας (dural ectasia) - Δολιχοστενομελία - Αραχνοδακτυλία - Ιδιοσυστασία Marfan
Loeys-Dietz	<i>TGFBR1</i>	TGF-βR I	- Αρτηριακά
	<i>TGFBR2</i>	TGF-βR II	<ul style="list-style-type: none"> aneυρύσματα - Κρανιοσίνωση - Σχιστία στην υπερώα (λυκόστομα) - Μικρογναθία - Συγγενείς καρδιοπάθειες - Νοητική υστέρηση
Ehlers-Danlos	<i>COL3A1</i>	Κολλαγόνο τύπου III	- Λεπτό, διαφανές

τύπου IV			δέρμα -Ευθραυστότητα ή ρήξη αρτηριών /εντέρου -Εκτεταμένες εκχυμώσεις -Χαρακτηριστικό προσωπείο -Οι εύθραυστοι ιστοί καθιστούν την επέμβαση επικίνδυνη
	Μη συνδρομικά οικογενή ΑΑΘΑ	<i>ACTA2</i> <i>MYH11</i> <i>TGFBR2</i>	Ακτίνη-α2 λείου μυός Μυοσίνη-β βαριάς αλυσίδας TGF-βR II
			-ΑΑΘΑ -ΑΑΘΑ, Ανοικτός αρτηριακός πόρος (Patent Ductus Arteriosus) -ΑΑΘΑ

1.2.9 Διαφορική διάγνωση των ανευρυσμάτων

Ένας υψηλός δείκτης υποψίας της ανευρυσματικής νόσου ώστε να παραγγελθούν οι κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις είναι η βασική αρχή για τη διαγνωστική προσέγγιση του κλινικού ιατρού για τα ΑΑΘΑ. Επιπλέον, ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει τις ευμετάβλητες κλινικές εικόνες της ανευρυσματικής νόσου και κυρίως των επιπλοκών της. Τα ΑΑΘΑ αναφέρονται ως κλινικές οντότητες με τη μεγαλύτερη μεταμφίεση και μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα που σχετίζονται

πρακτικά με οποιοδήποτε όργανο. Επομένως, απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας από τον θεράποντα ιατρό ώστε να τεθεί γρήγορα η διάγνωση του ΑΑΘΑ. Για κάθε ασθενή που προσέρχεται στο νοσοκομείο με θωρακικό άλγος χωρίς εμφανή αιτία του πόνου θα πρέπει να απεικονίζεται η θωρακική αορτή του. Ενδεικτικά, ασθενείς με διαχωρισμό ή ρήξη θωρακικής αορτής μπορεί να αντιμετωπιστούν ως ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει ολέθριες επιπτώσεις για τη περαιτέρω διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση τους.

Δεδομένης της εκτεταμένης διαφορικής διάγνωσης ο κλινικός ιατρός οφείλει πολλές φορές να δρα επιθετικά και να παραγγέλνει αιτιολογημένες διαγνωστικές εξετάσεις όταν υποπτεύεται την ύπαρξη αορτικού διαχωρισμού. Βιβλιογραφικά προτείνονται οι παρακάτω συμβουλές στους κλινικούς ιατρούς πρώτης γραμμής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών σε περίπτωση υποψίας ανευρύσματος (51):

- α) Προσθήκη πάντοτε στη διαφορική διάγνωση της πιθανότητας ύπαρξης ανευρύσματος, αορτικού διαχωρισμού ή ρήξης ανευρύσματος της θωρακικής αορτής.
- β) Πραγματοποίηση εξέτασης του D-dimer. Μία αρνητική εξέταση D-dimer στα επείγοντα μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση τόσο της πνευμονικής εμβολής όσο και του αορτικού διαχωρισμού. Ο θρόμβος που δημιουργείται στον ψευδοαυλό του αορτικού διαχωρισμού απελευθερώνει γρήγορα D-dimers τα οποία εύκολα είναι ανιχνεύσιμα σε υψηλές τιμές, καθιστώντας αυτή την απλή αιματολογική εξέταση πολύ σημαντική στην ανίχνευση του ανευρύσματος.
- γ) Ανάγκη για πραγματοποίηση απεικονιστικών εξετάσεων για να αποκλειστεί η παθολογία της αορτής. Για παράδειγμα, η αξονική τομογραφία με ευκρίνεια 64 τομών μπορεί να αποκλείσει τρεις πολύ σοβαρές παθολογίες από το θώρακα: τη στεφανιαία νόσο, την πνευμονική εμβολή και τον αορτικό διαχωρισμό.

1.2.10 Απεικονιστικές εξετάσεις των ανευρυσμάτων

Η διεκπεραίωση των κατάλληλων απεικονιστικών εξετάσεων μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση ανευρύσματος στην αορτή, διαχωρισμού της αορτής ή/και ρήξη της αορτής. Η απλή ακτινογραφία θώρακος είναι μια χρήσιμη εξέταση που μπορεί να ωθήσει έναν έμπειρο και παρατηρητικό κλινικό ιατρό στην ανίχνευση της αορτικής παθολογίας. Ειδικότερα, στο δεξιό και άνω όριο του μεσοθωράκιου θα προβληθεί μια αυξημένης διαμέτρου ανιούσα θωρακική αορτή, μια εντονότατη διόγκωση του αορτικού κυρτώματος μπορεί να συνηγορήσει για την ύπαρξη ανευρύσματος του αορτικού τόξου, ενώ μια αριστερά αποκλίνουσα λωρίδα της κατιούσας θωρακικής αορτής θα κάνει ορατό ένα ανεύρυσμα της κατιούσας θωρακικής αορτής. Αναφορικά με τη διάγνωση αορτικού διαχωρισμού, η απλή ακτινογραφία θώρακος δίνει περιορισμένες πληροφορίες και μπορεί μόνο να τεθεί υποψία διαχωρισμού μέσω ευρημάτων όπως η διεύρυνση του μεσοθωράκιου σε όρθια θέση, παρατήρηση πλευριτικής συλλογής ή προς τα έσω μετατόπιση της ασβέστωσης του μέσου χιτώνα της αορτής.

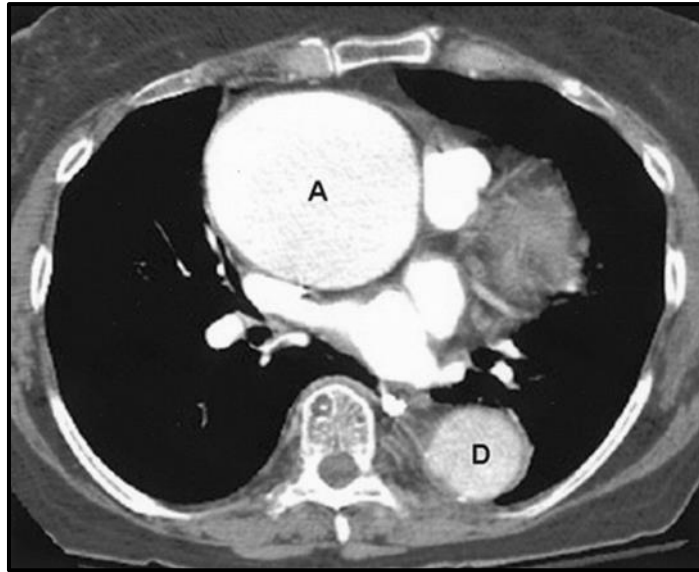
Διαγνωστικές εξετάσεις με δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης, όπως η αξονική υπολογιστική αγγειογραφία (αξονική τομογραφία, computerized tomographic angiography, CTA) και η αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (μαγνητική αγγειογραφία, magnetic resonance angiography MRA) συμβάλλουν στη διάγνωση της αορτικής παθολογίας με πολύ μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία (172). Απεικονίζουν την τρισδιάστατη δομή ολόκληρης της αορτής. Η Συνιστούν τις απεικονιστικές εξετάσεις επιλογής για τη διάγνωση και τη μέτρηση των ΑΑΘΑ. Στον Πίνακα 4 συγκρίνονται οι δύο αυτές μέθοδοι απεικόνισης του ανευρύσματος βάσει των χαρακτηριστικών τους.

Πίνακας 4. Σύγκριση βάσει των χαρακτηριστικών μεταξύ των υφιστάμενων τρόπων απεικόνισης του ανευρύσματος.

Απεικονιστική Μέθοδος	Μεθοδολογία	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί/Μειονεκτήματα
Αξονική τομογραφία (CTA)	-Χρήση ακτινών X υψηλής δόσης για λήψη λεπτομερούς εικόνας του αγγειακού συστήματος και της λειτουργίας του	-Ταχεία εξέταση -3D αποτελέσματα -Εντοπισμός μεγάλης ποικιλίας παθολογιών	-Κίνδυνος που σχετίζεται με έκθεση σε ακτινοβολία και χρήση σκιαγραφικού (π.χ. αλλεργική αντίδραση, νεφροπάθεια που προκαλείται από το σκιαγραφικό). -Τυχαία ευρήματα μπορεί να οδηγήσουν σε περιττές περαιτέρω εξετάσεις. -Ασβεστοποίηση των αγγείων οδηγεί σε ανακριβή εκτίμηση της στένωσης -Απαιτείται μεγάλος χώρος για τη στέγαση του εξοπλισμού
	-Πιθανή έγχυση χρωστικής για να διευκολυνθεί ο εντοπισμός των αποφράξεων		

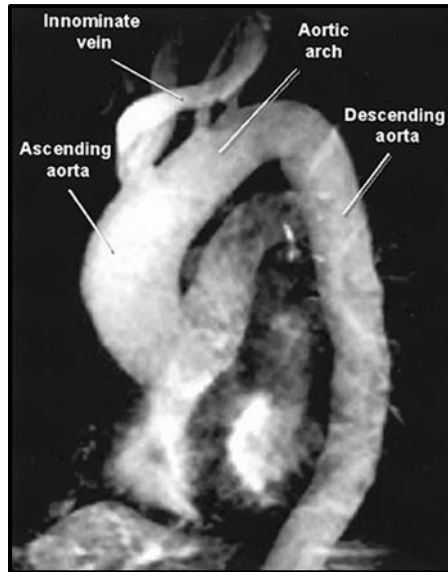
Μαγνητική αγγειογραφία (MRA)	Χρήση	Δεν	-Δεν είναι ασφαλής για
	μεγάλων	περιλαμβάνει	ασθενείς με εμφυτεύματα που
	μαγνητών και	έκθεση σε	δεν είναι MRI-conditional
	ραδιοκυμάτων	ιονίζουσα	-Χρονοβόρα
	για να λήψη	ακτινοβολία	-Δεν είναι κατάλληλη για
	φωτογραφιών		ασθενείς με κλειστοφοβία
	εσωτερικών		-Δεν είναι ευρέως διαθέσιμη
	οργάνων όπως		-Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
	η καρδιά και		που σχετίζονται με το contrast
	οι αρτηρίες		(π.χ. νεφρογενής συστηματική ίνωση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία)

Η CTA είναι μια εξέταση μη επεμβατική, γρήγορη (διαρκεί μερικά δευτερόλεπτα) που σκιαγραφεί όλο το αρτηριακό δίκτυο από την κοιλιακή αορτή έως τις κνημιαίες αρτηρίες και παρέχει τη δυνατότητα τρισδιάστατης ανακατασκευής εικόνων. Τα τελευταία 15 χρόνια οι αξονικοί τομογράφοι έχουν εξελιχθεί από αυτούς της μιας τομής, στα πολυτομικά ελικοειδή συστήματα 64 τομών διπλής ενέργειας μέχρι 256 τομές (173). Η αρχή λειτουργίας της εξέτασης είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία, το κόστος της είναι υψηλό και τα μειονεκτήματα της CTA περιλαμβάνουν την έκθεση σε ακτινοβολία και την ανάγκη χρήσης ενδοφλέβιας (IV) χρωστικής ουσίας contrast, την οποία ορισμένοι ασθενείς δεν μπορούν να λάβουν λόγω αλλεργίας ή μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Η Εικόνα 12 αντιστοιχεί σε μια απεικόνιση CTA.



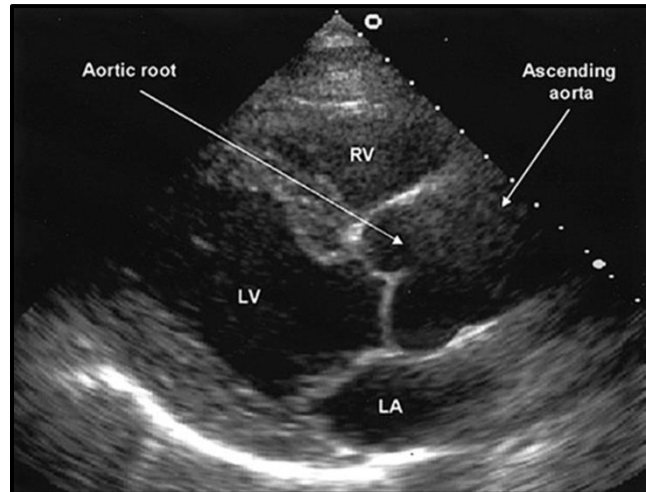
Εικόνα 12. Ανίχνευση αξονικής τομογραφίας (CTA) με contrast που δείχνει ένα ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής 7,5×8,3 cm. A: ανιούσα αορτή, D: κατιούσα αορτή.

Η MRA συνιστά μία πολύ καλή εξέταση που διαθέτει ποικίλες τεχνικές απεικόνισης του αγγειακού δικτύου, με χορήγηση σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας ή όχι, χρησιμοποιώντας τις διαφορετικές ιδιότητες της ροής του αίματος σε σχέση με τους στατικούς περιβάλλοντες ιστούς. Η phase-contrast MRA απεικονίζει και την κατεύθυνση και την ταχύτητα ροής αίματος. Τα μειονεκτήματα της MRA περιλαμβάνουν το κόστος της και τη διάρκεια του τεστ (45-60 λεπτά), δεδομένου ότι η εξέταση μπορεί να είναι άβολη για ορισμένους ασθενείς, ειδικά για αυτούς που είναι κλειστοφοβικοί ή έχουν πρόβλημα να ξαπλώσουν. Η MRA απαιτεί γενικά τη χρήση γαδολινίου για contrast, η οποία θα μπορούσε να είναι πρόβλημα για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η Εικόνα 13 δείχνει μια απεικόνιση MRA.



Εικόνα 13. Μαγνητική αγγειογραφία (MRA) που απεικονίζει ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής 4,7 cm.

Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διάγνωση των ΑΘΑ. Η ηχοκαρδιογραφία συνιστά έναν υπέρηχο της καρδιάς και της αορτής χρησιμοποιώντας έναν ανιχνευτή με τζελ στο στήθος. Είναι χρήσιμη για έλεγχο της ρίζας της αορτής, αλλά μπορεί να μην εντοπιστούν ανευρύσματα πιο μακριά, στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Η κατιούσα αορτή επίσης δεν είναι εύκολα ορατή μέσω του υπέρηχου. Ένα ανεύρυσμα ανιούσας αορτής που ανιχνεύεται με ηχοκαρδιογράφημα φαίνεται στην Εικόνα 14.

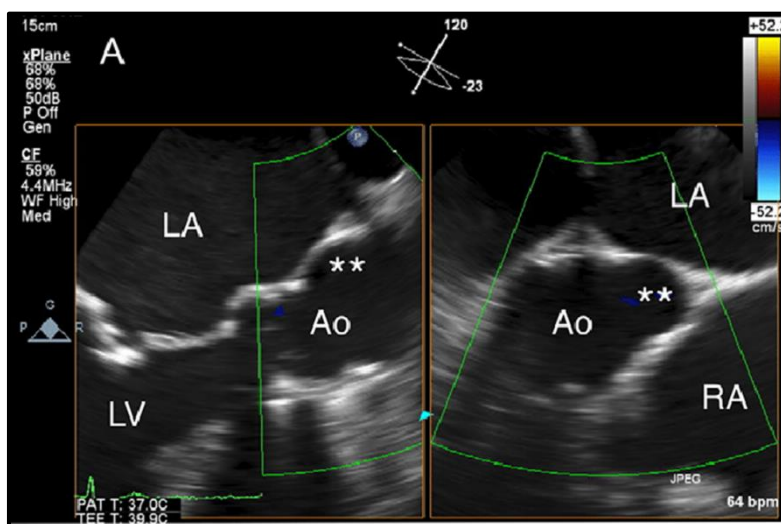


Εικόνα 14. Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα σε παραστερνική λήψη κατά τον επιμήκη άξονα, που δείχνει διασταλμένη αορτική ρίζα (4,4 cm) και ανιούσα αορτή (4,2 cm). Ενώ η ρίζα της αορτής είναι καλά ορατή, η ανιούσα αορτή είναι λιγότερο, όπως συμβαίνει συχνά με τη διαθωρακική απεικόνιση. RV: δεξιά κοιλία, LV: αριστερή κοιλία, LA: αριστερός κόλπος.

Εάν ανιχνευθεί ΑΑΘΑ η κοιλιακή αορτή πρέπει επίσης να απεικονιστεί (με υπέρηχο, CTA ή MRA) για να διερευνηθεί ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Οι ασθενείς με ΑΑΘΑ διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανευρυσμάτων του εγκεφάλου. Ωστόσο, ο ρόλος της ανίχνευσης ανευρύσματος εγκεφάλου είναι ασαφής. Κάθε ασθενής θα πρέπει να συζητήσει τον έλεγχο για άλλα ανευρύσματα με το θεράποντα ιατρό του.

Πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (transesophageal echocardiography (TEE)) και έπειτα σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία (174). Το TEE αν και θεωρείται ότι αδυνατεί εν μέρει να εξετάσει το άνω τμήμα της ανιούσας αορτής, το αορτικό τόξο και την κοιλιακή αορτή, προσφέρει άλλα χρήσιμα δεδομένα για την ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής ή καρδιακού επιπωματισμού, τη λειτουργία των βαλβίδων (στο ανεύρυσμα της ανιούσας

θωρακικής αρτηίας ενδιαφέρει ιδιαίτερα η αορτική βαλβίδα) και τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Ένα ανεύρυσμα ανιούσας αρτηίας που ανιχνεύεται με ΤΕΕ φαίνεται στην Εικόνα 15.

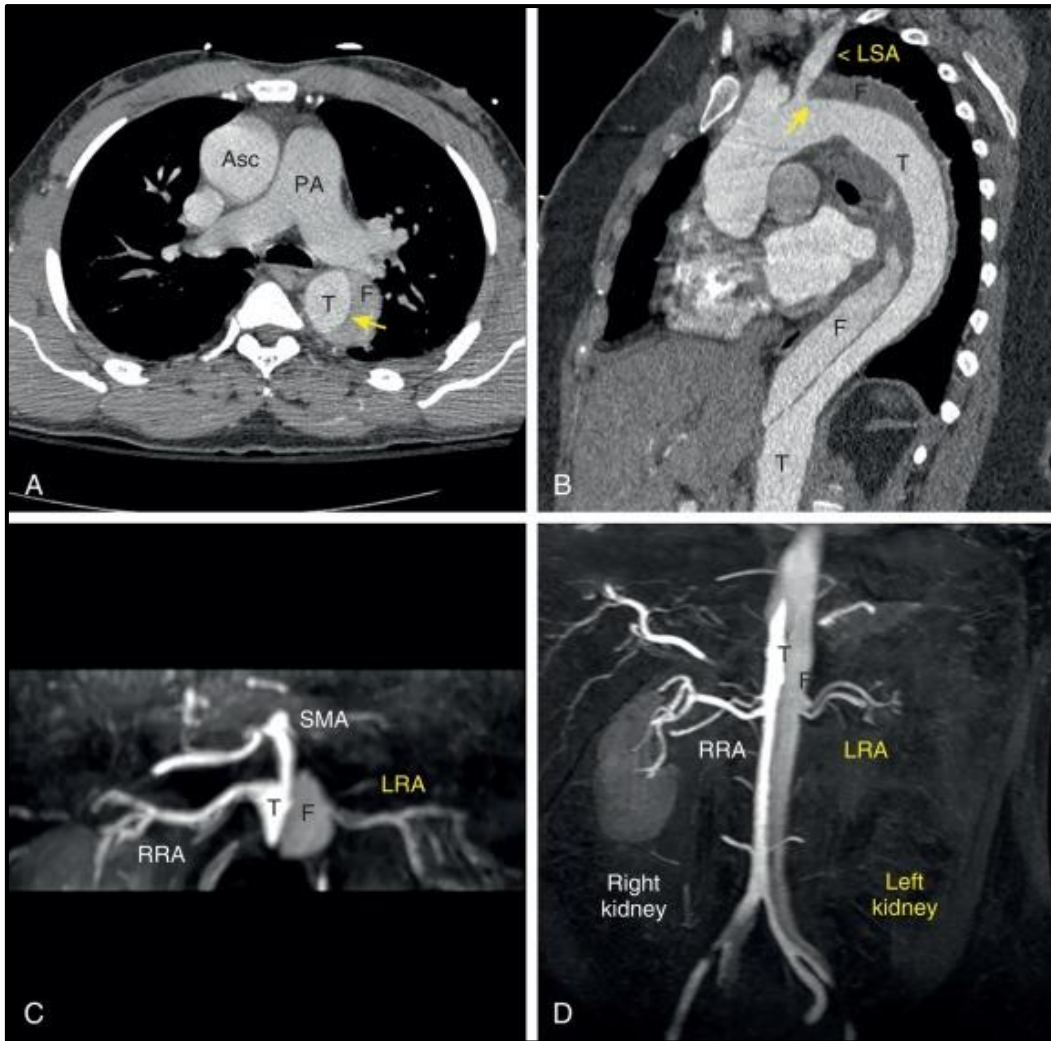


Εικόνα 15. Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα αποκάλυψε ένα σακοειδές ανεύρυσμα ανιούσας αρτηίας που προέρχεται από το οπίσθιο τοίχωμα της ανιούσας αρτηίας ακριβώς πάνω από τους κόλπους του Valsava Ao: αορτή; LA: αριστερός κόλπος, LV: αριστερή κοιλία, RA: δεξιός κόλπος.**: σακοειδές ανεύρυσμα.

Για τη διάγνωση του αορτικού διαχωρισμού προτιμάται η αξονική τομογραφία ή η μαγνητική αγγειογραφία και το βασικό διαγνωστικό κριτήριο είναι η απεικόνιση δύο αυλών με σκιαγραφικό οι οποίοι ξεχωρίζουν από έναν κρημό του έσω χιτώνα της αορτής (Εικόνα 16). Η CTA αποτελεί τη πιο διαδεδομένη απεικονιστική μέθοδο του οξέος αορτικού διαχωρισμού (πρώτη διαγνωστική εξέταση στο 61% των περιπτώσεων) χάρη στην ακρίβεια της στον καθορισμού του είδους και της έκτασης της νόσου (175). Δίνει δεδομένα για τη συμμετοχή ή όχι της κοιλιακής αορτής και των κλάδων της, τη συμμετοχή τραχηλικών κλάδων, την ύπαρξη ή μη αιμοπερικαρδίου ή πλευρικής συλλογής, καθώς και για τη διάμετρο του ψευδούς αυλού (176). Η MRA παρέχει υψηλής ανάλυσης εικόνες με λεπτομέρειες σε όλες τις

ανατομικές θέσεις. Επιπλέον, δίνει ακριβείς πληροφορίες για τις ροές στους δύο αυλούς, καθορίζοντας στις περισσότερες περιπτώσεις επακριβώς το σημείο επικοινωνίας μεταξύ του αληθούς και του ψευδούς αυλού. Παρόλα αυτά η MRA δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής στον οξύ αορτικό διαχωρισμό, ειδικά στις πρώτες ώρες, λόγω των περιορισμών που προαναφέρθηκαν.

Η υπερηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιείται επίσης συχνά (πρώτη μέθοδος στο 33% των περιπτώσεων) για τη διάγνωση του οξέος διαχωρισμού της θωρακικής αορτής. Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία καθώς δίνει πληροφορίες κυρίως για την αορτική βαλβίδα και την αορτική ρίζα. Η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία δίνει περισσότερα δεδομένα ακόμη και για την κατιούσα θωρακική αορτή και μπορεί να περιγράψει αναλυτικά το σημείο ρήξης (entry point) και τις ροές στον αληθή και ψευδή αυλό. Τέλος, η κλασική αορτογραφία αποτελεί την πιο ιστορική τεχνική διάγνωσης του αορτικού διαχωρισμού. Ωστόσο, έχει πλέον υποσκελιστεί από τις μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω επειδή είναι επεμβατική μέθοδος και επειδή αδυνατεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την απεικόνιση του αορτικού τοιχώματος στις τρεις διαστάσεις (177).



Εικόνα 16. Αξονική τομογραφία (CTA) και Μαγνητική αγγειογραφία (MRA) για απεικόνιση του αορτικού διαχωρισμού. A, B: η CTA με contrast δείχνει έναν οξύ αορτικό διαχωρισμό τύπου B κατά Stanford. A: ένα διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής με το “flap” (βέλος) στην κατιούσα θωρακική αορτή που διαχωρίζει τον αληθή (T) από τον ψευδή (F) αυλό. Δεν παρατηρείται διαχωρισμός στην ανιούσα (Asc) αορτή. B: προέλευση του αορτικού διαχωρισμού τύπου B σε κοντινή απόσταση από την αριστερή υποκλείδια αρτηρία (LSA). C, D: η MRA καταδεικνύει χρόνια αορτικό διαχωρισμό τύπου B που εκτείνεται από τη θωρακική αορτή έως την κοιλιακή αορτή. Η δεξιά νεφρική αρτηρία (RRA) φαίνεται ότι σχετίζεται με τον αληθή (T) αυλό, ενώ η αριστερή νεφρική αρτηρία (LRA) προέρχεται από τον ψεύτικο αυλό, οδηγώντας σε

υπο-αιμάτωση του αριστερού νεφρού. PA: πνευμονική αρτηρία, SMA: ανώτερη μεσεντέρια αρτηρία. <https://thoracickey.com/diseases-of-the-aorta-12/>

1.2.11 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ΑΑΘΑ περιλαμβάνει θεραπεία για υπέρταση, βέλτιστο έλεγχο των λιπιδίων και διακοπή του καπνίσματος (178). Αν και η παθοφυσιολογία διαφέρει για τις διαφορετικές αιτιολογίες του ΑΑΘΑ ισχύει μια βασική στρατηγική θεραπείας. Αυτή περιλαμβάνει φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και τη μείωση του στρες του αορτικού τοιχώματος και οδηγίες για την τροποποίηση του τρόπου ζωής - όπως η σωματική δραστηριότητα, οι περιορισμοί άρσης βαρών και η σύσταση εγκυμοσύνης. Η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης με την κατάλληλη αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή είναι ήσσονος σημασίας σε ασθενείς με ΑΑΘΑ για τη μείωση των αυξημένων δυνάμεων διαμητικής τάσης επί του αορτικού τοιχώματος (179).

Οι ασθενείς με ΑΑΘΑ πρέπει να ενημερώνονται για τη διακοπή του καπνίσματος και να παραπέμπονται σε πρόγραμμα διακοπής του με τη χρήση αντικαταστατών νικοτίνης, βαρενικλίνης, ή βουπροπιόνης (87). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει επίσης να αποφεύγουν την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα. Η μη διακοπή του καπνίσματος συνιστά υψηλό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του ΑΑΘΑ. Η έρευνα στο πεδίο της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων της αορτής βρίσκεται σε εξέλιξη και δοκιμάζονται ποικίλα φάρμακα που θα μπορούσαν να επιβραδύνουν το ρυθμό εξέλιξης των ανευρυσμάτων (Εικόνα 17).

Για τον περιορισμό της βλαπτικής επίδρασης της συστολής στο αορτικό τοίχωμα, οι ασθενείς με ΑΑΘΑ λαμβάνουν συχνά β-αναστολείς (β-blockers) ως φαρμακευτική θεραπεία. Οι β-αναστολείς, λόγω των δράσεων τους στη μείωση της

ινοτροπικής κατάστασης της καρδιάς, στη μείωση της ισχύς της ροής του αίματος που διοχετεύεται στην αορτή και στη μείωση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης, αποτελούν βασική αγωγή στη θεραπεία του ΑΑΘΑ. Η χρήση β-αναστολέα συσχετίστηκε με μειωμένη διόγκωση του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, αν και 2 τυχαίοποιημένες δοκιμές δεν κατέδειξαν μείωση του ρυθμού ανάπτυξης του κοιλιακού ανευρύσματος με τη χρήση προπρανολόλης (180). Η μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με σύνδρομο Marfan έδειξε ότι οι β-αναστολείς ήταν χρήσιμοι για τον έλεγχο μέσου μεγέθους ανευρυσμάτων, χωρίς βέβαια η αποτελεσματικότητα αυτή να μπορεί να δικαιολογηθεί σε ασθενείς με σποραδικά ανευρύσματα της θωρακικής αορτής (51,181). Η επιστημονική κοινότητα φαίνεται να αμφισβητεί την χρησιμότητα χορήγησης β-αναστολέων δεδομένου ότι πειραματικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι οι β-αναστολείς μειώνουν την ελαστικότητα του αορτικού τοιχώματος που είναι ήδη επιβαρυνμένο στα ΑΑΘΑ. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς διαμαρτύρονται για τις ανεπιθύμητες δράσεις των β-αναστολέων. Παρά τις προαναφερθείσες ενστάσεις πολλοί κλινικοί ιατροί δεν αντιτίθεται στην πρακτική χορήγησης β-αναστολέα στην ανευρυσματική νόσο της θωρακικής αορτής, εφόσον δεν έχουν τεκμηριωθεί σοβαρές επιπτώσεις.

Το αντιβιοτικό δοξυκυκλίνη, που αποτελεί έναν αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών, χρησιμοποιείται σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής χωρίς ωστόσο να φαίνεται ισχυρή αναστολή της αύξησης της διαμέτρου των ανευρυσμάτων. Άλλες κλινικές μελέτες με θετικά ευρήματα έχουν εξετάσει ποικίλες κατηγορίες φαρμάκων, όπως αναστολείς της COX-2, στατίνες, ανοσοκατασταλτικά (πχ. ραπαμισίνη) και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (πχ.λοσαρτάνη), που θα μπορούσαν θεωρητικά να συμβάλλουν στην σταθεροποίηση των ανευρυσμάτων (Πίνακας 5) (182).

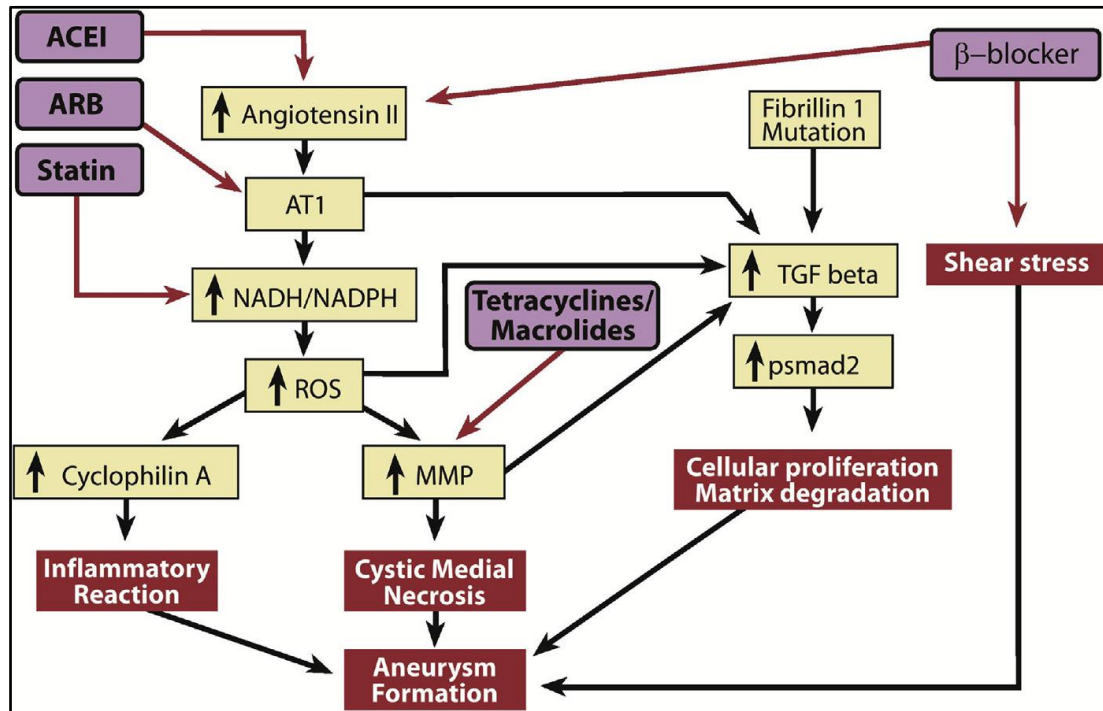
Επιπλέον, η δυσλιπιδαιμία χρειάζεται να αντιμετωπιστεί. Οι ασθενείς με ΑΑΘΑ πρέπει να λαμβάνουν ατορβαστατίνη 40 έως 80 mg ημερησίως ή ροσουβαστατίνη 20 έως 40 mg ημερησίως (183). Σε σύνολο 649 ατόμων με ΑΑΘΑ, με μέσο όρο ηλικίας τα 70.3 έτη, 147 (23%) έλαβαν θεραπεία με στατίνες (184). Σε follow-up μετά από 3.6 έτη κατά μέσο όρο, οι στατίνες μείωσαν τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες κατά 32% (από 33% σε 20%) και το συνολικό end-point θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, ρήξης, διαχωρισμού ή αποκατάστασης κατά 28% (από 75% σε 59%) (185). Σε μια άλλη μελέτη σε 1.560 ασθενείς με ΑΑΘΑ, μέσης ηλικίας 63 ετών, 369 (24%) έλαβαν θεραπεία με στατίνες (184). Οι ασθενείς που έλαβαν στατίνες είχαν 44% μείωση στην πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης εντός 10 ετών. Σε αυτή τη μελέτη, η χρήση αναστολέων υποδοχέων αγγειοτενσίνης μείωσε τη πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης κατά 34% και η χρήση β-αναστολέων κατά 31% (184).

Η υπέρταση πρέπει να ελέγχεται για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και διαχωρισμού της αορτής (87,186–190). Η αρτηριακή πίεση σε άτομα με ΑΑΘΑ πρέπει να είναι μικρότερη από 130/80 mmHg. Σε αυτά τα άτομα θα πρέπει να χορηγείται β-αναστολέας μαζί με έναν αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI) ή αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης (87,190). Μειώνοντας τη συσταλτική δύναμη [εκφράζεται όπως η αλλαγή της πίεσης με την πάροδο του χρόνου (dP/dt)] της αριστερής κοιλίας και μειώνοντας τη διαμητική τάση, οι β-αναστολείς μειώνουν το ποσοστό διάτασης της αορτής. Οι β-αναστολείς μειώνουν επίσης την αρτηριακή πίεση, το dP/dt και τη διαμητική τάση στην αορτή (189). Σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan θα πρέπει επίσης να χορηγούνται β-αναστολείς (181) και λοσαρτάνη (191) για μείωση της διάτασης της αορτής.

Εάν υπάρχουν συμπτώματα που υποδηλώνουν εξέλιξη του ΑΑΘΑ, θα πρέπει να εξεταστεί η χειρουργική επέμβαση. Εάν αναπτυχθεί διαχωρισμός θωρακικής αορτής, απαιτείται μείωση της διαμητρικής τάσης στην αορτή και ο θεράπωντας ιατρός πρέπει να αποφασίσει αν ο ασθενής θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή ενδοαγγειακή επιδιόρθωση (87). Οι β-αναστολείς είναι το αρχικό φάρμακο εκλογής για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, της κοιλιακής συχνότητας, του dp/dt και του στρες στην αορτή (87,192,193). Η συστολική αρτηριακή πίεση πρέπει να μειωθεί στα 100 έως 120 mmHg και η κοιλιακή συχνότητα να μειωθεί σε <60 παλμούς/λεπτό με ενδοφλέβια χορήγηση προπρανολόλης, μετοπρολόλης, λαμπεταλόλης ή εσμολόλης (87,192). Ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης μπορεί να δοθεί σε ασθενείς που η θεραπεία με β-αναστολείς δεν λειτουργεί (87,193). Εάν χρειάζονται περισσότερα αντιπερτασικά φάρμακα για τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στα 100 έως 120 mm Hg, μπορεί επιπλέον να χορηγηθεί ενδοφλέβια νιτροπρωσσίδιο του νατρίου, νικαρδιπίνη, νιτρογλυκερίνη ή φαινολδοπάμη (87,194).

78 από τους 130 ασθενείς (60%) με αορτικό διαχωρισμό τύπου Β αντιμετωπίστηκαν μόνο με ιατρική θεραπεία (186). 71 από αυτούς τους 78 ασθενείς (91%), με μέση ηλικία τα 64 έτη, πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Κατά το follow-up, η υπέρταση αντιμετωπίστηκε με β-αναστολείς σε 51 ασθενείς και με άλλα αντιπερτασικά φάρμακα σε 20 ασθενείς. Σε επόμενο follow-up μετά από 4.2 έτη κατά μέσο όρο, 9 από τους 51 ασθενείς (18%) που έλαβαν θεραπεία με β-αναστολείς και 11 από τους 20 ασθενείς (55%) που έλαβαν θεραπεία με άλλα αντιπερτασικά φάρμακα χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση που σχετίζεται με το διαχωρισμό (186). Συνολικά 1.301 ασθενείς με οξύ αορτικό διαχωρισμό (722 με διαχωρισμό τύπου Α και 579 με διαχωρισμό τύπου Β) παρακολούθηθηκαν για ≤ 5 χρόνια (195). Η θεραπεία με β-αναστολείς βελτίωσε την επιβίωση και σε ασθενείς με διαχωρισμό

τύπου A και σε ασθενείς με διαχωρισμό τύπου B. Η θεραπεία με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου βελτίωσε την επιβίωση σε εκείνους με διαχωρισμό τύπου B (195).



Εικόνα 17. Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού ανευρύσματος και οι επιδράσεις διαφορετικών φαρμάκων. Η αγγειοτενσίνη προάγει το σχηματισμό ανευρύσματος μέσω των υποδοχέων αγγειοτενσίνης 1 (AT1). Η αυξημένη αγγειοτενσίνη II προκαλεί αύξηση των ριζών οξυγόνου (ROS) μέσω του συστήματος NADH/NADPH, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει τα επίπεδα της κυκλοφιλίνης A και της μεταλλοπρωτεϊνάσης μήτρας (MMP). Αυτό προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση και τον επακόλουθο εκφυλισμό του έσω χιτώνα, οδηγώντας σε σχηματισμό ανευρύσματος. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιβριλλίνης αυξάνουν την έκφραση του μονοπατιού σηματοδότησης του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β). Αυτό οδηγεί σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αποικοδόμηση πιθανώς μέσω σηματοδότησης μέσω του συστήματος psmad2. Οι αναστολείς των υποδοχέων της

αγγειοτενσίνης πιστεύεται ότι αναστέλλουν τα προηγουμένως αναφερθέντα μονοπάτια σηματοδότησης μέσω αναστολής των υποδοχέων AT1. Οι ACEI παρεμποδίζουν την αγγειοτενσίνη II. Οι στατίνες μπλοκάρουν το σύστημα NADH/NADPH. Οι τετρακυκλίνες και τα μακρολίδια μειώνουν τη δραστηριότητα της MMP. Οι β-αναστολείς αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και μειώνουν τη διατμητική τάση στο αγγείο. Τα κόκκινα βέλη δείχνουν την αναστολή.

Πίνακας 5. Κλινικές Μελέτες φαρμακευτικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση του αορτικού ανευρύσματος.

Συγγραφική Ομάδα	Σχεδιασμός Μελέτης	Παρέμβαση	Ασθενείς (n)	Ευρήματα
Shores <i>et al.</i> (181)	-σύνδρομο Marfan - τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη - ~10ετές follow-up	προπρανολόλη	-32 ασθενείς -38 control	-η θεραπεία με προπρανολόλη μείωσε σημαντικά τη διάταση της αορτικής ρίζας
Leach <i>et al.</i> (196)	-ΑΚΑ -αναδρομική μελέτη παρατήρησης - ~34μηνο follow-up	β-αναστολέας	-12 σε β-αναστολέα -15 όχι σε β-αναστολέα	Οι ασθενείς που έλαβαν β-αναστολέα είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό διεύρυνσης του

				ΑΚΑ
Propranolol Aneurysm Trial Investigators (197)	-ΑΚΑ -προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη. - ~2,5ετές follow-up	προπρανολόλη	-276 σε προπρανολόλη -272 σε placebo	-η θεραπεία με προπρανολόλη δεν επηρέασε σημαντικά την ανάπτυξη μικρού ΑΚΑ -υψηλό ποσοστό διέκοψε τη θεραπεία με προπρανολόλη
Lindholt et al. (198)	-ΑΚΑ -τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη -2ετές follow-up	προπρανολόλη	-54 Ασυμπτωματικοί ασθενείς	-αυξημένη θνησιμότητα σε ομάδα προπρανολόλης; μόνο το 22% θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί
Baxter et al. (199)	-ΑΚΑ -προοπτική μελέτη παρατήρησης -6μηνη μελέτη	δοξυκυκλίνη	-36 ασθενείς	-η θεραπεία με δοξυκυκλίνη ήταν ασφαλής και προκάλεσε μείωση των

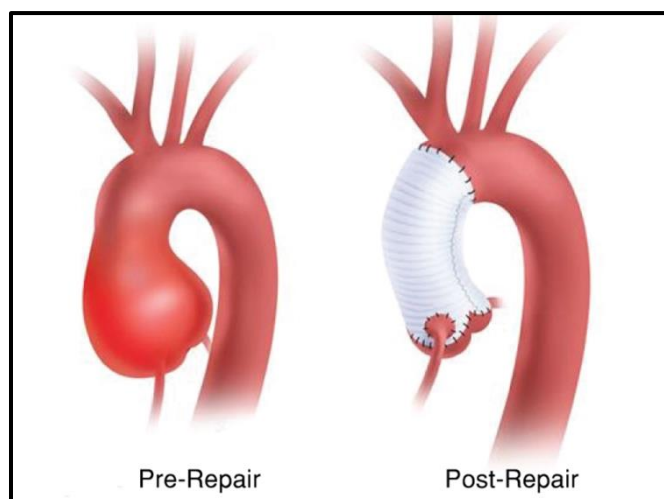
	φάσης II			επιπέδου MMP-9
Mosorin et al. (200)	-ΑΚΑ -τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή- τυφλή μελέτη -Follow-up 18 μηνών	δοξουκυκλίνη	-17 σε δοξουκυκλίνη, -15 σε placebo	-ο ρυθμός διεύρυνσης του ανευρύσματος ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα που έλαβε δοξουκυκλίνη
Vammen et al. (201)	-ΑΚΑ -τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη - ~1,5ετές follow-up	ροξιθρομυκίνη	-43 σε ροξιθρομυκίνη -49 σε placebo	-4 εβδομάδες θεραπείας μείωσαν το ποσοστό αύξησης του ΑΚΑ
Sweeting et al. (202)	-ΑΚΑ -προοπτική μελέτη παρατήρησης - ~1,9ετές follow-up	ACEI	-169 σε ACEI -1532 όχι σε ACEI	Οι ασθενείς που έλαβαν ACEI είχαν γρηγορότερο ρυθμό ανάπτυξης του ΑΚΑ από τους

				ασθενείς που δεν έλαβαν ACEI
Ferguson et al. (203)	-ΑΚΑ -προοπτική μελέτη παρακολούθησης - ~5ετές follow-up	στατίνες	-394 σε στατίνες -258 όχι σε στατίνες	Οι στατίνες δεν συσχετίστηκαν με μειωμένο ρυθμό ανάπτυξης του ΑΚΑ
Gambarin et al. (204)	-σύνδρομο Marfan -μελέτη φάσης III	λοσαρτάνη + νεβιβολόλη	-291 ασθενείς	-ο συνδυασμός είναι αποτελεσματικός στον περιορισμό της εξέλιξης της ανάπτυξης της διαμέτρου της αορτικής ρίζας
<i>ΑΚΑ: Ανεύρησμα Κοιλιακής Αορτής, ACEI: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης</i>				

Η λήψη αποφάσεων για τη χρονική στιγμή και τον τύπο της θεραπευτικής παρέμβασης (ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος της θωρακικής αορτής (TEVAR) ή/και ανοικτή χειρουργική επέμβαση) για τα ΑΑΘΑ εξαρτάται από τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς και το προφίλ κινδύνου (παρουσία ή απουσία

συνδρόμου Marfan ή άλλης ελαστοπάθειας και σημαντικών συνοδών νοσημάτων) και την ανατομία του ανευρύσματος (θέση, μέγεθος και ρυθμός ανάπτυξης).

Η ανοικτή χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται σε ασθενείς με ασυμπτωματικό ανεύρυσμα ανιούσας θωρακικής αορτής (που σχετίζεται κυρίως με τη ρίζα της αορτής και/ή το αορτικό τόξο) με μέγιστη διάμετρο ανευρύσματος $\geq 5,5$ cm και χωρίς ελαστοπάθεια. Η περιεγχειρητική θνητότητα είναι 3–7% (86,87,205). Σε περιπτώσεις ύπαρξης γενετικής νόσου ή/και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη χαμηλότερα κατώφλια μέγιστης διαμέτρου ανευρύσματος (4-5 cm) για επέμβαση (83). Προς το παρόν, η ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος της ανιούσας θωρακικής αορτής παραμένει πειραματική και είναι η τελευταία λύση για ασθενείς με πολύ υψηλό χειρουργικό κίνδυνο ή σε εκείνους που παρουσιάζουν μεμονωμένες βλάβες στην ανιούσα λόγω ψευδοανευρύσματος ή διεισδυτικού αθηροσκληρωτικού έλκους (87,206). Για την αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της ανιούσης αορτής πραγματοποιείται υπό εξωσωματική κυκλοφορία αντικατάσταση του ανευρύσματος με ευθύ συνθετικό μόσχευμα, σύμφωνα με την Εικόνα 18 (207).



Εικόνα 18. Αντικατάσταση του ανευρύσματος της ανιούσης αορτής με ευθύ συνθετικό μόσχευμα.

Σε ασθενείς με ανεύρυσμα κατιούσας θωρακικής αορτής, παρέμβαση πρέπει να λαμβάνει χώρα εάν η μέγιστη διάμετρος του ανευρύσματος είναι ≥ 6 cm (83). Ένα χαμηλότερο όριο (5-5,5 cm) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες και/ή υπό παρουσία διαταραχών του συνδετικού ιστού (208). Η ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος της κατιούσας θωρακικής αορτής πρέπει να προτιμάται από ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις τόσο σε «κατάλληλους» όσο και σε «ακατάλληλους» ασθενείς με κατάλληλη ανατομία αλλά χωρίς ελαστοπάθεια (209). Η ανοικτή χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι μια έγκυρη εναλλακτική λύση σε «κατάλληλους» ασθενείς, άτομα με σύνδρομο Marfan ή άλλες ελαστοπάθειες ή/και εκείνα στα οποία η ενδαγγειακή αποκατάσταση δεν είναι εφικτή (μη επαρκής αρτηριακή πρόσβαση, παρουσία αλλαγών στις φυσιολογικές αναλογίες των ενδοκοιλιακών οργάνων και δομών -που συνήθως προκαλούνται από σημαντικές συμφύσεις- ή σοβαρή αορτογλοιακή νόσο) (210). Η μετεγχειρητική θνητότητα είναι χαμηλότερη με την ενδαγγειακή αποκατάσταση σε σχέση με το ανοιχτό χειρουργείο (1,9% έναντι 5,7%), αλλά η συνολική μεσοπρόθεσμη επιβίωση δεν διαφέρει

σημαντικά μεταξύ των δύο προσεγγίσεων (211). Υπάρχει ακόμη έλλειψη καθαρών στοιχείων για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Δεδομένου ότι καμία τυχαιοποιημένη δοκιμή δεν συνέκρινε την ενδαγγειακή και ανοιχτή επιδιόρθωση των ανευρυσμάτων κατιούσας θωρακικής αορτής, οι παραπάνω συστάσεις προέρχονται από μετα-αναλύσεις, μητρώα και διοικητικές βάσεις δεδομένων (212).

Αξίζει να σημειωθεί ότι πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για τη φυσική πορεία του ανευρύσματος και την εμφάνιση επιπλοκών είναι το ASI (aortic size index) (213). Το ASI προκύπτει όταν το μέγεθος του ανευρύσματος (σε εκατοστά) διαιρεθεί με το BSA (Body Surface Area, σε τετραγωνικά μέτρα). Στις περιπτώσεις που το ASI είναι μικρότερο από $2,75 \text{ cm/m}^2$ ο κίνδυνος ρήξης είναι χαμηλός (4%/έτος), ενώ αν το ASI κυμαίνεται από $2,75$ έως $4,25 \text{ cm/m}^2$ τότε ο ετήσιος κίνδυνος ρήξης είναι μέτριος (8%/έτος). Σε τιμές ASI μεγαλύτερες από $4,25 \text{ cm/m}^2$ ο ετήσιος κίνδυνος ρήξης είναι πολύ υψηλός (20-25%/έτος) (213).

Εκτός από το μέγεθος του ανευρύσματος άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την πιθανότητα ρήξης ή διαχωρισμού της αορτής συνιστούν τον ταχύ ρυθμό αύξησης τους, την ανεξέλεγκτη υπέρταση, την προχωρημένη ηλικία του ασθενούς, την παρουσία χρόνιου διαχωρισμού και τη συνύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (214,215). Αν ο ρυθμός αύξησης του ανευρύσματος υπερβεί το 1 cm/έτος τότε υπάρχει απόλυτη ένδειξη για χειρουργική αντικατάσταση του ανευρύσματος. Η παρουσία συμπτωματικού ανευρύσματος της θωρακικής αορτής αποτελεί επίσης απόλυτη ένδειξη για επείγουσα χειρουργική αντικατάσταση του ανεξαρτήτως μεγέθους. Προφανώς, σε περίπτωση ρήξης της αορτής πραγματοποιείται επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Ο οξύς διαχωρισμός τύπου A κατά Stanford αποτελεί ένδειξη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση καθώς η θνησιμότητα της πάθησης φτάνει το 48% τις πρώτες 48 ώρες. Συγκεκριμένα, για κάθε ώρα που περνά από την έναρξη των συμπτωμάτων η θνησιμότητα αυξάνεται κατά 1% (216). Από την άλλη πλευρά, ο οξύς διαχωρισμός τύπου B κατά Stanford δεν αποτελεί χειρουργική πάθηση και αντιμετωπίζεται συνήθως συντηρητικά. Μόνο επί επιπλοκών του (π.χ. πόνος που επιμένει και δεν αντιμετωπίζεται με τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή, ισχαιμία ενδοκοιλιακών οργάνων, ισχαιμία κάτω άκρων, επέκταση του διαχωρισμού ή ρήξη της αορτής) απαιτείται χειρουργική αντιμετώπιση του διαχωρισμού τύπου B (217).

1.2.12 Κατευθυντήριες οδηγίες (2014) για τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που προτείνονται για την αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της ανιούσας θωρακικής αορτής, της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας και του οξέως διαχωρισμού της ανιούσας θωρακικής αορτής δημοσιεύτηκαν το 2014 στο *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 41, 1 November 2014, Pages 2873–2926 (86). Αποτελούν προϊόν συλλογικής εργασίας καρδιοχειρουργών και καρδιολόγων, με σκοπό την επικαιροποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση των βαλβιδοπαθειών της καρδιάς που δημοσιεύτηκαν το 2008 (218), καθώς και των κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με παθήσεις της θωρακικής αορτής που δημοσιεύτηκαν το 2010 (87). Η επεξήγηση των ενδείξεων είναι με βάση τον Πίνακα 6 (86).

Πίνακας 6. Επεξήγηση ενδείξεων κατευθυντήριων οδηγιών.

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

1.2.12.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για τα ανευρύσματα ανιούσας θωρακικής αορτής

Class I

- Όλοι οι ασθενείς με υποψία ανευρύσματος της ανιούσας θωρακικής αορτής στη βάση οικογενειακού ιστορικού, συμπτωματολογίας, ή ενδείξεων επί της κλινικής εξέτασης θα πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστική εξέταση ολόκληρης της θωρακικής αορτής. (Level of evidence C)
- Όλοι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με δίπτυχη αορτική βαλβίδα θα πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστική εξέταση ολόκληρης της θωρακικής αορτής. (Level of evidence B)
- Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση συνδρόμου Marfan ή Loeys-Dietz ή ανίχνευση μεταλλάξεων που σχετίζονται με αορτική νόσο ή αορτικό διαχωρισμό θα πρέπει να

υποβάλλονται σε απεικονιστική εξέταση ολόκληρης της αορτής καθώς και σε κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση γενετικών μεταλλάξεων.

(Level of evidence B)

4. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού νεαρών ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα ή με γενετική μετάλλαξη που σχετίζεται με νόσο της θωρακικής αορτής θα πρέπει να λαμβάνουν σύσταση να ελέγχονται περαιτέρω. (Level of evidence C)

5. Όλοι οι ασθενείς που προγραμματίζονται για εκλεκτική χειρουργική αντιμετώπιση βαλβιδοπάθειας καρδιάς και έχουν και ταυτόχρονα νόσο στη θωρακική αορτή θα πρέπει να υποβάλλονται σε καρδιακό καθετηριασμό. (Level of evidence B)

6. Πρέπει να γίνεται επιπλέον προεγχειρητικός έλεγχος των ασθενών ώστε να ποσοτικοποιηθεί η συνυπάρχουσα νοσηρότητα τους και να υπολογιστεί η ομάδα κινδύνου στην οποία ανήκουν. Αυτός ο έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει, αξονική τομογραφία θώρακος εάν δεν έχει προηγουμένως γίνει, τεστ ελέγχου λειτουργίας των πνευμόνων, 24ωρη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Holter), μη επεμβατικός έλεγχος των καρωτίδων, απεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου, υπερηχογράφημα καρδιάς, έλεγχος ψυχομετρικής κατάστασης και αξιολόγηση του βαθμού αδυναμίας και ευθραυστότητας. (Level of evidence C)

7. Διεγχειρητική διοισοφάγειος υπερηχογραφία συνιστάται σε όλους τους ασθενείς που χειρουργούνται στη θωρακική αορτή. (Level of evidence C)

8. Χειρουργική αντικατάσταση του ανευρύσματος της ανιούσας θωρακικής αορτής πρέπει να γίνεται όταν η διάμετρος της ανιούσας αορτής είναι πάνω από 5.5cm στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει κάποια γενετική νόσο που σχετίζεται με νόσο της

θωρακικής αορτής και είναι κατάλληλος για χειρουργική θεραπεία. (Level of evidence B)

9. Ασθενείς με γενετικά νοσήματα της αορτής, συμπεριλαμβανομένων αυτών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, πρέπει να χειρουργούνται για ανευρύσματα της ανιούσας θωρακικής αορτής όταν η διάμετρος της ανιούσας θωρακικής αορτής είναι πάνω από 5.0cm, εκτός και αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αορτικού διαχωρισμού, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση το όριο μπορεί να κατέβει στα 4.5cm. Επίσης, ασθενείς με λόγο μέγιστης αορτικής επιφάνειας ανιούσας θωρακικής αορτής (πr^2 σε cm^2) προς ύψος ασθενούς εκφρασμένο σε m ο οποίος υπερβαίνει την τιμή 10 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά. (Level of evidence B)

10. Σε ασθενείς με ρυθμό αύξησης της διαμέτρου του ανευρύσματος της ανιούσας θωρακικής αορτής πάνω από 0.5cm κατ' έτος θα πρέπει να συστήνεται χειρουργική αντιμετώπιση εφόσον δεν υφίστανται άλλοι περιορισμοί. (Level of evidence B)

11. Οι ασθενείς με διαγνωσμένο σύνδρομο Loeys-Dietz ή επιβεβαιωμένες μεταλλάξεις στα γονίδια TGFBR1 ή TGFBR2 θα πρέπει να αξιολογούνται για χειρουργική αντιμετώπιση όταν η διάμετρος της ανιούσας θωρακικής αορτής υπερβαίνει τα 4.2cm. (Level of evidence C)

12. Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που δεν έχουν σχέση με ενδείξεις αορτικής χειρουργικής, η αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής πρέπει να γίνεται όταν η διάμετρός της υπερβαίνει τα 4.5cm. (Level of evidence B)

13. Η διάμετρος της ανιούσας θωρακικής αορτής πρέπει να μετριέται σε δεξιές γωνίες σε σχέση με τον άξονα της ροής του αίματος, γεγονός που προϋποθέτει τη χρήση

λογισμικού με ικανότητα τρισδιάστατης ανασύστασης. Οι μέγιστες διαμέτροι σε κάθε τμήμα της αορτής πρέπει να αναφέρονται. Το υπερηχογράφημα μπορεί να μετρήσει μόνο τις εσωτερικές διαμέτρους ενώ η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να μετρήσουν τις εξωτερικές διαμέτρους, συνεπώς θα πρέπει να συνυπολογίζεται ότι οι μετρήσεις που λαμβάνονται από το υπερηχογράφημα είναι κάπως μικρότερες. (Level of evidence C)

14. Ξεχωριστή αντικατάσταση ανιούσας θωρακικής αορτής και αορτικής βαλβίδας θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που δεν έχουν σημαντική διάταση της αορτικής ρίζας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε νεότερους ασθενείς που έχουν πολύ μικρή διάταση της αορτικής ρίζας και εμφυτεύεται μία βιολογική προσθετική αορτική βαλβίδα ή επιδιορθώνεται μία δίπτυχη αορτική βαλβίδα. (Level of evidence B)

15. Ασθενείς με σύνδρομα Marfan, Loeys-Dietz και Ehlers-Danlos και διάταση της αορτικής ρίζας θα πρέπει να γίνεται αντικατάσταση των κόλπων του Valsava σε συνδυασμό με μία τροποποιημένη επέμβαση David με επανεμφύτευση της ίδιας αορτικής βαλβίδας εάν κάτι τέτοιο είναι εφικτό ή αντικατάσταση της αορτικής ρίζας και της αορτικής βαλβίδας με βαλβιδοφόρο μόσχευμα. (Level of evidence B)

16. Για πιο πολύπλοκες επεμβάσεις που απαιτούν αντικατάσταση του αορτικού τόξου και χρειάζονται χρονικά διαστήματα ολικής κυκλοφορικής παύσης, θα πρέπει να εφαρμόζονται βοηθητικές τεχνικές για την προστασία του εγκεφάλου. (Level of evidence B)

Class IIa

1. Τακτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα και εξέταση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία μετά τη χειρουργική αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής μπορεί να γίνεται. (Level of evidence C)

Μετρήσεις ποιότητας

1. Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών για Gram θετικά και αρνητικά βακτήρια θα πρέπει να χορηγείται σε χειρουργικές επεμβάσεις της θωρακικής αορτής.

2. Διεγχειρητικό διουσοφάγειο υπερηχογράφημα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με χειρουργικές επεμβάσεις στη θωρακική αορτή.

3. Σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, σύνδρομα Marfan, Loeys-Dietz και Ehlers-Danlos, καθώς και ιστορικό οικογενούς νόσου της θωρακικής αορτής, θα πρέπει οι συγγενείς τους πρώτου βαθμού να υποβάλλονται σε απεικονιστική εξέταση όλης της θωρακικής αορτής.

4. Ο μετεγχειρητικός έλεγχος με αξονική ή μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να συστήνεται μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στη θωρακική αορτή.

5. Φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μετεγχειρητικά.

1.2.12.2 Κατευθυντήριες οδηγίες για την επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας με ή χωρίς αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής με σωληνωτό μόσχευμα

Class I

1. Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας πρέπει να ελέγχονται με διεγχειρητικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. (Level of evidence C)
2. Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών για Gram θετικά και αρνητικά βακτήρια θα πρέπει να χορηγείται σε χειρουργικές επεμβάσεις επιδιόρθωσης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. (Level of evidence C)
3. Μετεγχειρητική χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας με β-αναστολέα θα πρέπει να χορηγείται μετεγχειρητικά εάν είναι ανεκτή μετά από επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. (Level of evidence C)
4. Φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μετεγχειρητικά μετά από επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. (Level of evidence C)
5. Οι ασθενείς με επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία σε κάθε περίπτωση επεμβατικής πράξης, συμπεριλαμβανομένων οδοντιατρικών πράξεων. (Level of evidence C)

Μετρήσεις ποιότητας

1. Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών για Gram θετικά και αρνητικά βακτήρια θα πρέπει να χορηγείται σε χειρουργικές επεμβάσεις επιδιόρθωσης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας.
2. Διεγχειρητικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με χειρουργικές επεμβάσεις επιδιόρθωσης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας.
3. Μετεγχειρητική φαρμακευτική θεραπεία με β-αναστολέα και αναστολέα των διαύλων ασβεστίου θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χειρουργική επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, εφόσον αυτή είναι ανεκτή.
4. Οι ασθενείς με επιδιόρθωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία σε κάθε περίπτωση επεμβατικής πράξης, συμπεριλαμβανομένων οδοντιατρικών πράξεων.

1.2.12.3 Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του οξέος διαχωρισμού της αορτικής ρίζας ή της ανιούσας θωρακικής αορτής

Class I

1. Άμεση διάγνωση θα πρέπει να επιδιώκεται με τη χρήση αξονικής τομογραφίας ή διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος. Το τελευταίο μπορεί να γίνει στην αίθουσα του χειρουργείου πριν τη στερνοτομή ως επιβεβαιωτικό της διάγνωσης. (Level of evidence B)
2. Αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής (με εκτομή του σημείου όπου έχει γίνει το σχίσμο του έσω χιτώνα) θα πρέπει να εκτελείται σε ασθενείς με διαχωρισμό τύπου A σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Stanford. (Level of evidence B)
3. Μία ανοιχτή (χωρίς τη χρήση λαβίδας αποκλεισμού της αορτής) περιφερική αναστόμωση και αντικατάσταση του ημίσεως ή όλου αορτικού τόξου είναι συνήθως

αποτελεσματική για την περιφερική αποκατάσταση του αορτικού διαχωρισμού τύπου A. (Level of evidence B)

4. Αντικατάσταση της ανιούσας θωρακικής αορτής και του αορτικού τόξου ενδείκνυται σε ασθενείς με οξύ διαχωρισμό τύπου A και πρωτογενές ή δευτερογενές σχίσσιμο του έσω χιτώνα με εντόπιση στο αορτικό τόξο το οποίο περιλαμβάνει ή εκτείνεται πέραν της έκφυσης της αριστερής κοινής καρωτίδας αρτηρίας και ταυτόχρονα υπάρχει και σημαντική διάταση του αορτικού τόξου (>5.0cm). (Level of evidence C)

5. Αντικατάσταση της αορτικής ρίζας ενδείκνυται σε ασθενείς με οξύ διαχωρισμό τύπου A και πρωτογενές σχίσσιμο του έσω χιτώνα που εκτείνεται ή ξεκινάει στο δεξιό ή αριστερό στεφανιαίο κόλπο ή υπάρχει διάταση της αορτικής ρίζας εγγύτερα της κολποσωληνώδους συμβολής (>4.5cm). (Level of evidence C)

6. Ο αρτηριακός καθετηριασμός για την καρδιοπνευμονική παράκαμψη κατά την χειρουργική αντιμετώπιση του οξέως διαχωρισμού τύπου A πρέπει να αιματώνει άμεσα τον αληθή αυλό. (Level of evidence C)

7. Απώτερη απεικονιστική παρακολούθηση του αορτικού διαχωρισμού που είτε χειρουργείται είτε όχι θα πρέπει να πραγματοποιείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα και συγκεκριμένα τουλάχιστον κάθε 6 μήνες τον πρώτο χρόνο και μετά σε ετήσια βάση. (Level of evidence C)

8. Απώτερη υπερηχογραφική παρακολούθηση συνιστάται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση διατήρησης της αορτικής τους βαλβίδας ή αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας με βιολογική προσθετική αορτική βαλβίδα. (Level of evidence C)

Class IIa

1. Είναι αποδεκτή η χρήση ορθόδρομης ή παλίνδρομης αιμάτωσης του εγκεφάλου με τη χρήση βαθιάς υποθερμίας και ολικής κυκλοφορικής παύσης με σκοπό την αποκατάσταση του αορτικού τόξου ώστε να μειωθούν οι επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα. (Level of evidence B)
2. Είναι αποδεκτή η χρήση μεθόδων διατήρησης της αορτικής βαλβίδας ή αντικατάστασης αυτής κατά την αντιμετώπιση του οξέως διαχωρισμού τύπου A εφόσον μπορούν να διασφαλιστούν χαμηλά ποσοστά θνητότητας. (Level of evidence B)
3. Είναι σωστή η αντιμετώπιση του οξέως τύπου A ενδοτοιχωματικού αορτικού αιματώματος σε επείγουσα βάση. (Level of evidence B)
4. Η χρησιμοποίηση διεγχειρητικού διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος θα πρέπει να επιδιώκεται. (Level of evidence B)
5. Μετεγχειρητική εφόρου ζωής απεικονιστική παρακολούθηση με τομογραφίες πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με υπολειπόμενο διαχωρισμό της αορτής πέρα από το σημείο της αντικατάστασης της θωρακικής αορτής.

Class IIb

1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση ανά τακτά διαστήματα μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου με ασυμπτωματικό και απεικονιστικά σταθερό ενδοτοιχωματικό αορτικό αιμάτωμα τύπου A. (Level of evidence C)

2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση ανά τακτά διαστήματα μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με αορτικό διαχωρισμό τύπου Β ο οποίος εκτείνεται στο αορτικό τόξο. (Level of evidence C)

3. Ασθενείς στους οποίους η αορτική βαλβίδα, διατηρήθηκε, αναρτήθηκε ή αντικαταστάθηκε από βιολογική προσθετική αορτική βαλβίδα μετά από χειρουργική αντιμετώπιση οξέως αορτικού διαχωρισμού θα πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχογράφημα σε ετήσια βάση. Φαρμακευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση ανά τακτά διαστήματα μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου με ασυμπτωματικό και απεικονιστικά σταθερό ενδοτοιχωματικό αορτικό αιμάτωμα τύπου Α. (Level of evidence C)

Μετρήσεις ποιότητας

1. Προφυλακτική προεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών θα πρέπει να χορηγείται 24 ή 48 ώρες προ του χειρουργείου ανάλογα με την προτίμηση του χειρουργού.

2. Οι ασθενείς που παίρνουν εξιτήριο θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με β-αναστολέα εφόσον η δράση τους είναι ανεκτή.

3. Οι ασθενείς που έχουν ταυτόχρονη διάγνωση στεφανιαίας νόσου θα πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή.

4. Οι ασθενείς που έχουν ταυτόχρονη διάγνωση στεφανιαίας νόσου θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση των επιπέδων της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (LDL).

5. Φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μετεγχειρητικά.

1.3 Βιοδείκτες

1.3.1 Ορισμός

Ο όρος «βιοδείκτης» χρονολογείται από τη δεκαετία του 1970 και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε έναν τίτλο άρθρου το 1973 (219). Σε εκείνη την περίπτωση ο όρος χρησιμοποιήθηκε για να υποδείξει την παρουσία υλικού βιολογικής προέλευσης. Μέχρι σήμερα συνεχίζει να χρησιμοποιείται με αυτόν τον τρόπο σε βιβλιογραφία σχετική με τη γεωλογία και την οικολογία. Η παλαιότερη κλινική χρήση χρονολογείται από το 1977 σε μια δημοσίευση με τίτλο «Βιοδείκτες όγκων για τη διαχείριση της γυναικολογικής κακοήθειας θα συσχετιστούν επίσης με την κλινική εξέλιξη» (220). Ωστόσο, η ίδια η έννοια είναι πολύ παλαιότερη, όπως αποδεικνύεται από αναφορές σε "βιοχημικούς δείκτες" το 1949 (221) και σε "βιολογικούς δείκτες" το 1957 (222).

Μια αναζήτηση στη σχετική βιβλιογραφία θα αποκαλύψει πληθώρα δημοσιεύσεων που σχετίζονται με βιοδείκτες (223). Ο Burke ανέφερε το 2016 ότι είχε εντοπίσει περισσότερα από 768.000 άρθρα στο PubMed.gov που σχετίζονταν άμεσα με βιοδείκτες (224). Παρά την πρόοδο στην εργαστηριακή τεχνολογία και την τεράστια επέκταση της σχετικής βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι απέχουμε πολύ από τη διαδεδομένη κλινική χρήση βιοδεικτών στην πρόγνωση, θεραπεία ή παρακολούθηση. Στην πραγματικότητα, για τον καρκίνο, για παράδειγμα, σήμερα υπάρχουν μόνο μερικές δεκάδες κλινικά σχετικοί βιοδείκτες σε χρήση (225–227).

Το 2000, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (NIH) συγκάλεσε μια Ομάδα Εργασίας για τους Βιοδείκτες (228) που όρισε έναν βιοδείκτη ως «ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως ένδειξη φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογενών διεργασιών ή φαρμακολογικών

αποκρίσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση ». Ωστόσο, υπάρχουν δύο προβλήματα με αυτόν τον ορισμό. Πρώτον, η αξιολόγηση ενός βιοδείκτη δεν είναι πάντα απολύτως αντικειμενική (για παράδειγμα, ιστολογικές και ακτινολογικές παρατηρήσεις). Δεύτερον, η προσπάθεια απαρίθμησης των διαδικασιών ή των απαντήσεων που υποδεικνύονται από έναν βιοδείκτη οδηγεί σε παραλείψεις. Για παράδειγμα, θα πρέπει να έχουν συμπεριληφθεί μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως χειρουργικές επεμβάσεις και ειδικός εξοπλισμός. Ένας πιο πρόσφατος ορισμός χαρακτηρίζει έναν βιοδείκτη ως «μια λειτουργική παραλλαγή ή έναν ποσοτικό δείκτη μιας βιολογικής διαδικασίας που προβλέπει ή αντανακλά την εξέλιξη ή προδιάθεση για ασθένεια ή απόκριση στη θεραπεία» (229). Αυτή η περιγραφή είναι επίσης προβληματική, καθώς παραλείπει τόσο τη δυνατότητα δομικών παραλλαγών, σε αντίθεση με τις λειτουργικές, όσο και την ύπαρξη δεικτών ποιότητας, σε αντίθεση με τους ποσοτικούς. Επίσης, παραλείπεται η χρήση βιοδεικτών για την επαλήθευση της παρουσίας μιας νόσου επιπρόσθετα της εξέλιξης ή της προδιάθεσης για μια κλινική κατάσταση. Έτσι, και οι δύο ορισμοί αντιπροσωπεύουν ατελείς προσπάθειες απαρίθμησης συγκεκριμένων πτυχών των βιοδεικτών παρά την περιγραφή των γενικών χαρακτηριστικών.

Έχοντας επανεξετάσει τους προηγούμενους ορισμούς ενός βιοδείκτη ((228,228,230,231), καθίσταται σαφές ότι στα βασικά χαρακτηριστικά ενός βιοδείκτη που πρέπει να συμπεριληφθούν σε έναν ορισμό είναι ότι είναι μια βιολογική παρατήρηση κάθε είδους που προορίζεται να υποκαταστήσει κάποια άλλη παρατήρηση που δεν μπορεί να μετρηθεί εύκολα.

1.3.2 Πλεονεκτήματα της χρήσης βιοδεικτών

Οι κλινικοί βιοδείκτες έχουν τα πλεονεκτήματα ότι είναι απλούστεροι και λιγότερο δαπανηροί για μέτρηση από τα τελικά κλινικά τελικά σημεία και μπορούν να αναλυθούν επανειλημμένα και σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Για παράδειγμα, είναι ευκολότερο να μετρηθεί η αρτηριακή πίεση ενός ασθενούς παρά να χρησιμοποιηθεί ηχοκαρδιογραφία για τη μέτρηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και πολύ πιο εύκολο να χρησιμοποιηθεί ηχοκαρδιογραφία παρά να μετρηθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από υπέρταση μακροπρόθεσμα. Ενώ η αρτηριακή πίεση μπορεί να μετρηθεί άμεσα και επανειλημμένα, χρειάζονται χρόνια για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

Η χρήση βιοδεικτών επιτρέπει την εκτέλεση κλινικών δοκιμών με λιγότερα άτομα από ό, τι θα ήταν διαφορετικά δυνατό. Για παράδειγμα, για τον προσδιορισμό της επίδρασης ενός φαρμάκου στην αρτηριακή πίεση απαιτούνται σχετικά λίγοι ασθενείς (100 έως 200) και η δοκιμή θα ολοκληρωθεί μέσα σε ένα ή δύο χρόνια. Για να μελετηθεί η πρόληψη των θανάτων από εγκεφαλικά επεισόδια θα απαιτούσε πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών και η μελέτη θα διαρκέσει πολλά χρόνια.

Οι βιοδείκτες είναι επίσης χρήσιμοι για την αποφυγή ηθικών προβλημάτων που σχετίζονται με τη μέτρηση των κλινικών καταληκτικών σημείων. Για παράδειγμα, σε περίπτωση υπερβολικής κατανάλωσης παρακεταμόλης (ακεταμινοφαίνη) ο θεράπωντας ιατρός δεν περιμένει να λάβει στοιχεία για ηπατική βλάβη πριν αποφασίσει εάν θα ξεκινήσει ή όχι θεραπεία. Στην πραγματικότητα, ο ιατρός μετρά τη συγκέντρωση παρακεταμόλης στο πλάσμα, ένα φαρμακολογικός βιοδείκτης, για να προβλεφθεί εάν απαιτείται θεραπεία (232).

1.3.3 Χρήσεις βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για:

- i. screening για ασθένειες
- ii. χαρακτηρισμό ασθενειών (π.χ., τρινουκλεοτιδικές επαναλήψεις (233))
- iii. απόκλιση, διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση ασθενειών
- iv. πρόγνωση ασθενειών
- v. εξατομίκευση των θεραπευτικών παρεμβάσεων παρακολουθώντας τις αποκρίσεις σε θεραπείες ή προβλέποντας τα αποτελέσματα ως απάντηση σε αυτές
- vi. πρόβλεψη ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων
- vii. πρόβλεψη και παρακολούθηση θεραπείας τοξικότητας από φάρμακα (π.χ. μέτρηση των συγκεντρώσεων στον ορό μετά από υπερδοσολογία φαρμάκων)
- viii. προσδιορισμός τύπων κυττάρων (π.χ. ιστολογικοί δείκτες).

Τα βασικά χαρακτηριστικά ενός βιοδείκτη περιγράφονται με δύο έννοιες, την ευαισθησία (sensitivity) και την ειδικότητα ή ακρίβεια (specificity). Η ευαισθησία αφορά στη δυνατότητα του δείκτη να ανιχνεύει τη νόσο σε ένα πληθυσμό πασχόντων από αυτή, ενώ η ειδικότητα σχετίζεται με την ιδιότητα του δείκτη να ανιχνεύει τη συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση σε ένα πληθυσμό ασθενών από διάφορες ασθένειες (234).

Η χρήση γενετικών βιοδεικτών για την εξατομίκευση και τη βελτιστοποίηση των απαιτήσεων δοσολογίας ορισμένων φαρμάκων δεν έχει ακόμη προσφέρει τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, ένα σύνθετο μοντέλο των επιδράσεων της βαρφαρίνης στην πήξη που περιελάμβανε δύο γενετικούς βιοδείκτες παράγαγε μόνο μια μικρή βελτίωση στη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή (235).

Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται επίσης σε διάφορα στάδια της ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων:

- i. ως στόχοι για τον έλεγχο των ενώσεων κατά τη διάρκεια της ανακάλυψης φαρμάκων (π.χ. μέτρηση της δραστηριότητας της κυκλοοξυγενάσης για τον εντοπισμό πιθανών αντιφλεγμονωδών παραγόντων)
- ii. ως τελικών σημείων για φαρμακοδυναμικές μελέτες (π.χ. χοληστερόλη ορού ως δείκτης για τη δράση φαρμάκου που προορίζεται για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων και σε μελέτες φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής)
- iii. στη μελέτη της σχέσης μεταξύ της συγκέντρωσης ή της δόσης ενός φαρμάκου και της επίδρασής του
- iv. για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας σε κλινικές δοκιμές
- v. για τον καθορισμό των δυσμενών επιπτώσεων των υποψηφίων φαρμάκων

1.3.4 Ταυτοποίηση βιοδεικτών

Το πρώτο βήμα για τον εντοπισμό κατάλληλων βιοδεικτών είναι η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και των παραγόντων που σχετίζονται με αυτήν. Σε

μια μελέτη για τη χρήση βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια, οι βιοδείκτες που συνδέονταν με μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αιτιολογία φαίνεται να είναι οι πλέον κατάλληλοι για την πρόβλεψη και τη διάγνωση της νόσου, την επιλογή της θεραπείας ή την αξιολόγηση της εξέλιξης (236). Το επόμενο βήμα για τον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών βασίζεται στον μηχανισμό μέσω του οποίου η παρέμβαση επηρεάζει την παθοφυσιολογία.

Τέλος, ο πιθανός βιοδείκτης θα πρέπει να συσχετίζεται με τη διαδικασία. Για παράδειγμα, κατά την αναζήτηση χρήσιμων βιοδεικτών γήρανσης έχει προταθεί (237) ότι ο βιοδείκτης θα πρέπει να έχει σημαντική συσχέτιση με την ηλικία και θα πρέπει να υπάρξει σημαντική αλλαγή προς την ίδια κατεύθυνση. Ακόμη, θα πρέπει να υπάρχει σημαντική σταθερότητα των διαφορών σε επίπεδο ατόμου με την πάροδο του χρόνου και ο ρυθμός μεταβολής του βιοδείκτη θα πρέπει να είναι προγνωστικός της διάρκειας ζωής.

Το τελικό τεστ για ένα βιοδείκτη σχετίζεται με την ορθή πρόβλεψη σε πραγματικές συνθήκες. Αυτό ιδανικά δοκιμάζεται σε καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες τέτοιες δοκιμές έδειξαν ότι ένας προτεινόμενος βιοδείκτης δεν ήταν στην πραγματικότητα έγκυρος.

1.3.5 Προβλήματα αναφορικά με τη χρήση βιοδεικτών

Ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει κατά τη χρήση βιοδεικτών είναι η αδυναμία κατανόησης της σχέσης μεταξύ της παθοφυσιολογίας της κατάστασης και του μηχανισμού δράσης της παρέμβασης. Για παράδειγμα, επειδή οι κοιλιακές αρρυθμίες προκαλούν αιφνίδιο θάνατο και τα αντιαρρυθμικά φάρμακα

προλαμβάνουν τις κοιλιακές αρρυθμίες, θεωρήθηκε ότι οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες θα απέτρεπαν τον αιφνίδιο θάνατο. Στην πραγματικότητα, η υπόθεση ήταν λανθασμένη: τα αποτελέσματα της δοκιμής καταστολής της καρδιακής αρρυθμίας (238) έδειξαν ότι τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κλάσης Ic (πχ. φλεκαϊνίδη) αύξησαν σημαντικά τον αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς που εμφάνισαν ασυμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο μηχανισμός παραμένει απροσδιόριστος. Ένα άλλο παράδειγμα βασίζεται σε αποτελέσματα που ελήφθησαν με εναλαπρίλη και αγγειοδιασταλτικά, όπως η υδραλαζίνη και το ισοσορβίδιο, των οποίων οι αιμοδυναμικές δράσεις και επιδράσεις στη θνησιμότητα που σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια διαχωρίζονται. Αν και τα αγγειοδιασταλτικά βελτίωσαν την ικανότητα άσκησης και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε μεγαλύτερο βαθμό από την εναλαπρίλη, η τελευταία μείωσε τη θνησιμότητα σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό από τα αγγειοδιασταλτικά (239). Έτσι σε αυτή την περίπτωση οι αιμοδυναμικές επιδράσεις είναι κακοί βιοδείκτες.

Η ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων, ιδιαίτερα η χρήση φαρμάκων, μπορεί να αναιρέσει την αξία των βιοδεικτών. Έτσι, η συγκέντρωση T3 στον ορό χρησιμοποιείται ως δείκτης της ιστικής βλάβης που προκαλείται από τις ορμόνες του θυρεοειδούς σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό. Ωστόσο, η χρησιμότητά του ως βιοδείκτη αμβλύνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη, η οποία παρεμβαίνει στην περιφερική μετατροπή του T4 σε T3 χωρίς απαραίτητα να μεταβάλλει τη λειτουργία του θυρεοειδούς. Σε ασθενή με γαστρεντερική αιμορραγία του οποίου ο καρδιακός ρυθμός δεν αυξάνεται λόγω του β-αναστολέα, ο γιατρός μπορεί να υποτιμήσει τη σοβαρότητα της αιμορραγίας. Ομοίως, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να καλύψουν σημάδια λοίμωξης ή φλεγμονής (240).

Η έλλειψη αναπαραγωγιμότητας των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των βιοδεικτών μπορεί να επηρεάσει τη χρήση τους. Για παράδειγμα, υπάρχουν διαφορές μεταξύ των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στον ορό και στο αίμα όταν μετρώνται με ραδιοανοσοπροσδιορισμό και υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (απόδοσης) (HPLC) (241). Επιπλέον, είναι ασυνήθιστο για έναν μόνο βιοδείκτη να παρέχει όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για την παρακολούθηση των παρεμβάσεων. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με άσθμα αισθάνονται δύσπνοια εάν έχουν χαμηλή μέγιστη ταχύτητα εκπνοής (peak expiratory flow rate, PEFR). Ωστόσο, μια μελέτη έδειξε ότι διαφορετικά φάρμακα παρήγαγαν διαφορετικές σχέσεις μεταξύ PEFR και δύσπνοιας (242). Οι ασθενείς που έλαβαν βεκλομεθαζόνη δεν ένιωσαν τόσο δύσπνοια όσο εκείνοι που έλαβαν θεοφυλλίνη για δεδομένο PEFR.

Ακόμη, αρκετά έχουν συζητηθεί οι στατιστικές ιδιότητες των βιοδεικτών (243). Στατιστικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν όταν οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται ως κριτήρια εισαγωγής σε κλινικές δοκιμές (244). Εάν ένας ασθενής τυχαιοποιηθεί με βάση μια ανώμαλη τιμή ενός βιοδείκτη, οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις είναι πιθανό να είναι πιο κοντά στο μέσο όρο ως συνέπεια της παλινδρόμησης στο μέσο, είτε χρησιμοποιήθηκε είτε όχι μια αποτελεσματική θεραπεία, μειώνοντας έτσι τη δύναμη μιας μελέτης. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα να λείπουν ή να λογοκρίνονται δεδομένα όταν χρησιμοποιούνται βιοδείκτες. Παρόλο που ένας βιοδείκτης μπορεί να επιτρέπει τη χρήση ενός μικρού μεγέθους δείγματος, η μελέτη μπορεί στη συνέχεια να μην είναι αρκετά μεγάλη για να ανιχνεύσει ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων.

1.3.6 Επιλέγοντας το βέλτιστο βιοδείκτη

Η πρακτικότητα είναι σημαντική όταν χρησιμοποιούνται βιοδείκτες για την παρακολούθηση θεραπείας. Οι δοκιμές πρέπει να είναι μη επεμβατικές, φθηνές και εύκολες στην εκτέλεση και τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα. Ιδανικά, το τεστ θα πρέπει να είναι κατάλληλο για αυτό-παρακολούθηση του ασθενούς. Τα ακόλουθα κριτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή μεταξύ των διαφόρων δοκιμών για την εύρεση του κατάλληλου βιοδείκτη (245):

1. Κλινική εγκυρότητα: Το τεστ πρέπει να είναι είτε ένα μέτρο του κλινικά αναμενόμενου αποτελέσματος, είτε ένας καλός προγνωστικός παράγοντας του κλινικά αναμενόμενου αποτελέσματος. Θα πρέπει να υπόκειται σε μικρή ή καθόλου συστηματική μεταβλητότητα.

2. Απόκριση: Τα αποτελέσματα του βιοδείκτη θα πρέπει να αλλάζουν άμεσα ως απόκριση σε αλλαγές στη θεραπεία, και να βελτιώνονται όταν βελτιώνεται η κατάσταση και να επιδεινώνονται όταν επιδεινώνεται.

3. Μεγάλος λόγος αληθούς σήματος προς θόρυβο: Η ανάλυση βιοδεικτών θα πρέπει να διαφοροποιεί κλινικά σημαντικές αλλαγές με την πάροδο του χρόνου (αληθές σήμα) από παραπλανητικές αλλαγές (θόρυβος, background noise), όπως βραχυπρόθεσμες βιολογικές διακυμάνσεις και τεχνικά σφάλματα μέτρησης. Ένας τέτοιος θόρυβος υποβάθρου μπορεί να μειωθεί με τον εντοπισμό και τη μείωση των πηγών βιολογικής και τεχνικής μεταβλητότητας για την επίτευξη τυποποίησης και με τη χρήση πολλαπλών ομαδοποιημένων μετρήσεων, καθώς και με επανάληψη σε περίπτωση μη φυσιολογικού αποτελέσματος.

Εάν μια ανάλυση βιοδεικτών δεν πληροί όλα αυτά τα κριτήρια, θα ήταν προτιμότερο να χρησιμοποιηθούν πολλοί βιοδείκτες, όπως για παράδειγμα ένας για την παρακολούθηση της βραχυπρόθεσμης ανταπόκρισης στη θεραπεία και άλλος για μακροπρόθεσμες επιδράσεις, ή ένας για την παρακολούθηση των οφελών και άλλος για τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα είναι χρήσιμη για την καθημερινή παρακολούθηση της διαχείρισης του σακχαρώδους διαβήτη, ενώ η HbA1c (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της προόδου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Παρά την ύπαρξη αυτών των βιοδεικτών είναι ακόμα απαραίτητο να παρακολουθείται για τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της διαταραχής, όπως νεφρική δυσλειτουργία, νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια (240).

Ο ιδανικός βιοδείκτης για το ΑΑΘΑ πρέπει να εμφανίζεται παρουσία διάτασης της αορτής πριν από το διαχωρισμό ή τη ρήξη. Πρέπει να είναι εύκολα ανιχνεύσιμος στο περιφερικό αίμα και η συγκέντρωσή του να αντικατοπτρίζει το βαθμό της διάτασης της αορτής, επιτρέποντας τη χρήση τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει τέτοιος βιοδείκτης για το ΑΑΘΑ.

Ειδικό Μέρος

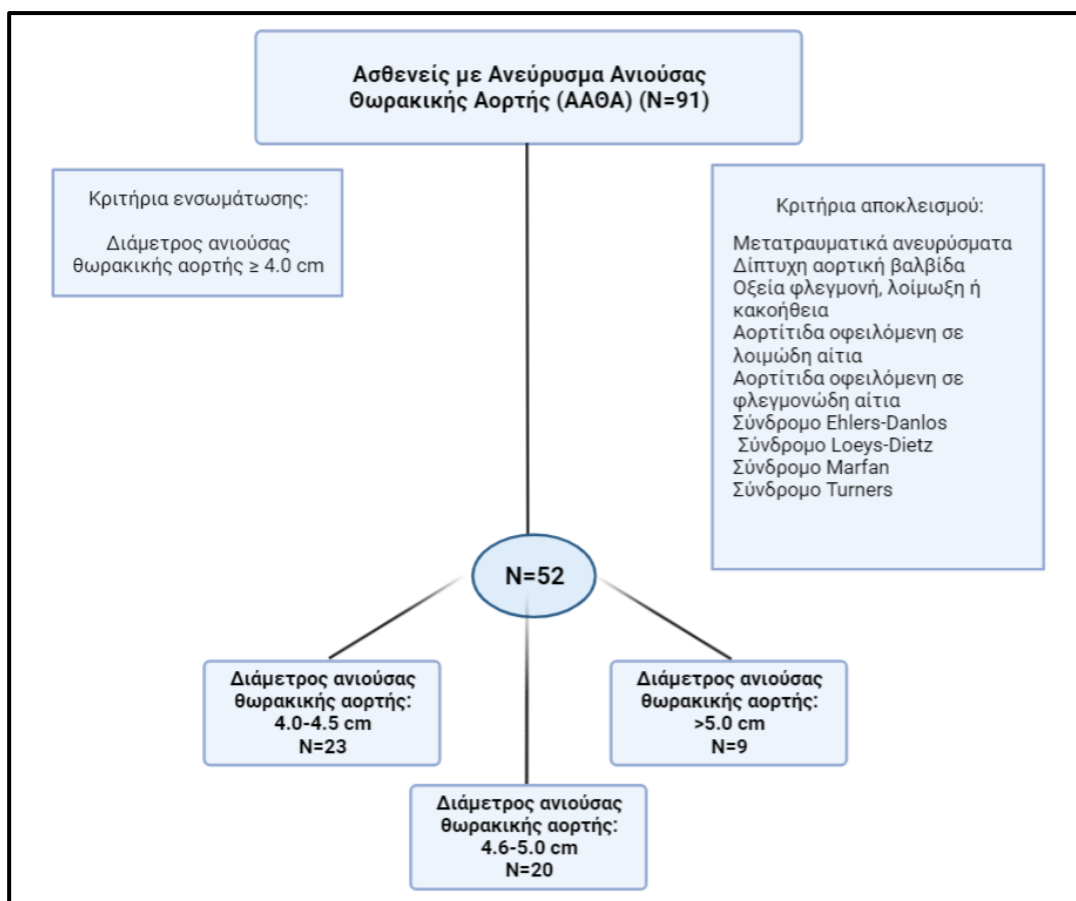
1. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η χρήση σύγχρονων μεθόδων μοριακής βιολογίας για τη μελέτη του ανευρύσματος της ανιούσας θωρακικής αορτής με απώτερο στόχο την αποκάλυψη μοριακών μηχανισμών που συμβάλουν στη δημιουργία ανευρυσμάτων σ' αυτό το ιδιαίτερο τμήμα της θωρακικής αορτής, γεγονός που θα μπορούσε να ανοίξει νέους ορίζοντες για την ανάπτυξη λιγότερο επιβαρυντικών για την υγεία διαγνωστικών εξετάσεων, καθώς και για την έρευνα με σκοπό την ανάπτυξη νέων πιο αποτελεσματικών φαρμακευτικών μεθόδων αντιμετώπισης των σποραδικών ανευρυσμάτων της ανιούσας θωρακικής αορτής.

2. Υλικό και μέθοδοι

2.1. Πληθυσμός ασθενών

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας. Στον πληθυσμό της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 52 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΑΑΘΑ, όπως φαίνεται στο περίγραμμα της μελέτης που απεικονίζεται στην Εικόνα 19.



Εικόνα 19. Περίγραμμα της μελέτης.

Με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, όσο και πρόσφατες αναλύσεις (86,75,246) οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη διάμετρο της αορτής τους:

- Ομάδα 1: ασθενείς με ανεύρυσμα αιούσης θωρακικής αορτής διαμέτρου 4,0-4,5 cm (N=23)
- Ομάδα 2: ασθενείς με ανεύρυσμα αιούσης θωρακικής αορτής διαμέτρου 4,6-5,0 cm (N=20)
- Ομάδα 3: ασθενείς με ανεύρυσμα αιούσης θωρακικής αορτής διαμέτρου >5,0 cm (N=9).

Όλα τα άτομα αξιολογήθηκαν κλινικά για τον αποκλεισμό κληρονομήσιμων μορφών ανευρύσματος. Επιπλέον, αξιοποιήθηκαν συνολικά 30 ασθενείς ως μάρτυρες (controls) που αντιστοιχούσαν σε ασθενείς χωρίς γνωστούς ή ορατούς προδιαθεσικούς παράγοντες που σχετίζονται με ΑΑΘΑ και δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό ΑΑΘΑ. Πριν από την έναρξη της μελέτης μας, όλοι οι ασθενείς παρείχαν

ιατρικό ιστορικό και υποβλήθηκαν σε εξετάσεις. Το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, αφού υπόγραψαν την συγκατάθεση τους να συμμετάσχουν στο ερευνητικό μας πρωτόκολλο, απάντησαν σε ένα πλήρες ερωτηματολόγιο, μέσω του οποίου έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων του ασθενούς, καθώς και του ήδη υπάρχοντος ιστορικού ασθένειας του (Εικόνα 20). Ακόμη, αξιοποιήθηκαν τα δεδομένα από τους φακέλους των ασθενών, όπως εξετάσεις οι οποίες διενεργήθηκαν από τους θεράποντες ιατρούς στα πλαίσια της διαγνωστικής προσέγγισης και της παρακολούθησης των ασθενών. Η διάγνωση του ΑΑΘΑ πραγματοποιήθηκε με υπερηχογραφικό έλεγχο καρδιάς και επιβεβαιώθηκε με αξονική αγγειογραφία.

Πραγματοποιήθηκε λήψη των κάτωθι στοιχείων από τον εκάστοτε ασθενή:

- Δημογραφικά στοιχεία: Κατεγράφη το έτος και η περιοχή γέννησης, η οικογενειακή κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο, το επάγγελμα, τα έτη διαμονής σε αστικό κέντρο, και η οικονομική άνεση των υποκειμένων της μελέτης.
- Φαρμακευτική αγωγή: Έγινε καταγραφή του είδους, της διάρκειας και της συχνότητας λήψης του κάθε φαρμάκου που λάμβανε ο ασθενής εκείνη την χρονική περίοδο.
- Οικογενειακό ιστορικό: Κατεγράφη το οικογενειακό ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.
- Ατομικό αναμνηστικό: Κατά τη διάρκεια λήψης ιστορικού αλλά και έπειτα από επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό έγινε καταγραφή διαγνωσθείσας υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και στηθάγχης.
- Παράγοντες κινδύνου: Έγινε καταγραφή του καπνίσματος, των επιπέδων άγχους, των επιπέδων άσκησης και της ποιότητας ύπνου των υποκειμένων της μελέτης.
- Κλινική φυσική εξέταση: Ύστερα από τη λήψη αναλυτικού ιστορικού, ο ασθενής υποβαλλόταν σε κλινική εξέταση κατά την οποία αξιολογούνταν επισκόπηση, ακρόαση, επίκρουση και ψηλάφηση κοιλίας, αδρή νευρολογική ακρόαση, μέτρηση σωματικού βάρους και ύψους καθώς και υπερηχογραφικός έλεγχος.

Προσωπικά Στοιχεία Ασθενούς

Ημερομηνία: / /	Ημερομηνία Γέννησης: / /	Ηλικία:
Επώνυμο:		
Όνομα Πατέρα:	Όνομα:	
Διεύθυνση:	Αριθμός:	Περιοχή:
Πόλη:	Νομός:	Τ.Κ.:
Χώρα:	Τηλέφωνο Οικίας:	
Τηλέφωνο Εργασίας:	Fax:	
Διεύθυνση Ηλεκτρονικού Ταχυδρομείου (E-mail):		

Κωδικός Ασθενή:

Ο ασθενής βρίσκεται υπό αγωγή:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Σκεύασμα/συχνότητα λήψης/χρόνος που λαμβάνεται:

Γενικές Πληροφορίες

Εργασιακή Κατάσταση: Πλήρης Μερική Σύνταξη Ανεργος

Επάγγελμα:

Τόπος Γέννησης:

Οικογενειακή Κατάσταση: Έγγαμος Άγαμος Παιδιά (Θ): Παιδιά (Α):

Υψος:

Βάρος:

Μόρφωση: Δημοτικό Γυμνάσιο Λύκειο Τ.Σχολή Πανεπιστήμιο

Ετη Κατοικίας σε Μεγάλο Αστικό Κέντρο:

Ατομα στο σπίτι:

Οικονομική Άνεση (1-7):

Κάπνισμα

Καπνιστής: Ναι Όχι Πρόην Πακετοέτη: Ηλικία Έναρξης:

(Αν Πρόην) Αριθμός ετών που έχει διακόψει:

Αριθμός Γονέων Καπνιστών:

Παθητικός Καπνιστής: Εργασία Στο Σπίτι Και στα δύο Πουθενά

Χρήση Προϊόντων Νικοτίνης: Ναι Όχι

Ιστορικό (Εμφράγματος – Εγκεφαλικού – Καρδιαγγειακών Παθήσεων)

Πατέρας (πριν τα 50)	<input type="checkbox"/>	Μητέρα (πριν τα 65)	<input type="checkbox"/>	Αδέρφια	<input type="checkbox"/>	Δεν Ξέρω	<input type="checkbox"/>
Ιστορικό Δυσλιπιδαιμίας:	Πατέρας <input type="checkbox"/>	Μητέρα <input type="checkbox"/>	Δεν Ξέρω	<input type="checkbox"/>			
Ιστορικό Υπέρτασης:	Πατέρας <input type="checkbox"/>	Μητέρα <input type="checkbox"/>	Δεν Ξέρω	<input type="checkbox"/>			

Προσωπικό Ιστορικό

Υπέρταση: Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/> Δεν Γνωρίζω <input type="checkbox"/>	Ετη Υπέρτασης:			
Δυσλιπιδαιμία: Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/> Δεν Γνωρίζω <input type="checkbox"/>	Ετη Δυσλιπιδαιμίας:			
Στηθάγχη: Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/>	Ετη Στηθάγχης:			
Συνθήκες Εμφάνισης (Κυκλώστε):				
Ηρεμία	Έντονη	Προσπάθεια	Ήπια Προσπάθεια	Υπνος

Τρόπος Ζωής

Υψηλό Άγχος: Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/>	Ετη Υψηλού Άγχους:
Ευχαριστημένος με την Εργασία του: Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/>	Ωρες Εργασίας/εβδομάδα:
Η Εργασία του τον απασχολεί και εκτός γραφείου: Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/>	
Πόσο άγχος έχει γενικά: 1 2 3 4 5 6 7	
Πόσο ευχαριστημένος είναι γενικά: 1 2 3 4 5 6 7	

Μέθοδος μετακίνησης από και προς την Εργασία:

Οδικώς Περπάτημα <15' Περπάτημα >15'

Ύπνος

Ώρες Ύπνου/24ωρο: Ώρες ύπνου εκτός βραδινού:

Σταθερή ώρα Ύπνου: 1 2 3 4 5 6 7

Ποιότητα Ύπνου: 1 2 3 4 5 6 7

Ροχαλητό: Ναι Όχι

Δραστηριότητες

Δραστηριότητα	Φορές/Εβδομάδα	Ώρες/Φορά	Ένταση			
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Υπερβολική
Περπάτημα						
Τρέξιμο						
Γυμναστήριο						
Κυνήγι						
Ψάρεμα						
Κήπος						
Άλλο:						

Πώς κρίνετε την φυσική σας κατάσταση και αντοχή (Κυκλώστε):

Κακή	Ελλιπή	Μέτρια	Αυξημένη	Άριστη
------	--------	--------	----------	--------

Εικόνα 20. Ερωτηματολόγιο συμμετοχής στη μελέτη.

Τα κλινικά δεδομένα ελήφθησαν από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών πριν από την υπερηχοκαρδιογραφική τους εξέταση, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού υπέρτασης και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και της αξιολόγησης των κριτηρίων αποκλεισμού. Αυτά προσδιορίστηκαν με τη χρήση του κώδικα διάγνωσης της Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD) 11.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη περιλάμβαναν:

1. ασθενείς με ΑΑΘΑ τα οποία αποδόθηκαν σε γενετικά σύνδρομα, όπως Marfan Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz και Turners
2. ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα

3. ασθενείς με αορτίτιδα οφειλόμενη σε λοιμώδη αίτια (σύφιλη, σαλμονέλα, σταφυλόκοκκο, μυκοβακτήριο)
4. ασθενείς με αορτίτιδα οφειλόμενη σε φλεγμονώδη αίτια (γίγαντοκυτταρική και αρτηρίτιδα Takayasu ή πιο σπάνια σύνδρομο Behcets, Cogan, πολυχονδρίτιδα και ακόμη σπανιότερα ρευματοειδή αρθρίτιδα ή σπονδυλοαρθροπάθειες)
5. ασθενείς με μετατραυματικά ανευρύσματα (ρίζεις, ψευδο-ανευρύσματα, χρόνιοι διαχωρισμοί)
6. ασθενείς με ενεργό λοίμωξη
7. ασθενείς με οξεία φλεγμονή, ή κακοήθεια

Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε συμφωνία με τις αρχές που περιγράφονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Το ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την επιτροπή δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκίδας και ο κάθε συμμετέχων υπόγραψε γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή του στη μελέτη.

Το ιστορικό καπνίσματος ορίστηκε ως νυν ή πρώην καπνιστές με βάση τις πληροφορίες που παρείχε ο ασθενής. Τα δημογραφικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, του ύψους, του βάρους, της αρτηριακής πίεσης και των μετρήσεων του καρδιακού ρυθμού, λήφθηκαν κατά την ηχοκαρδιογραφική εξέταση δείκτη. Η επιφάνεια σώματος (BSA) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο Du Bois.

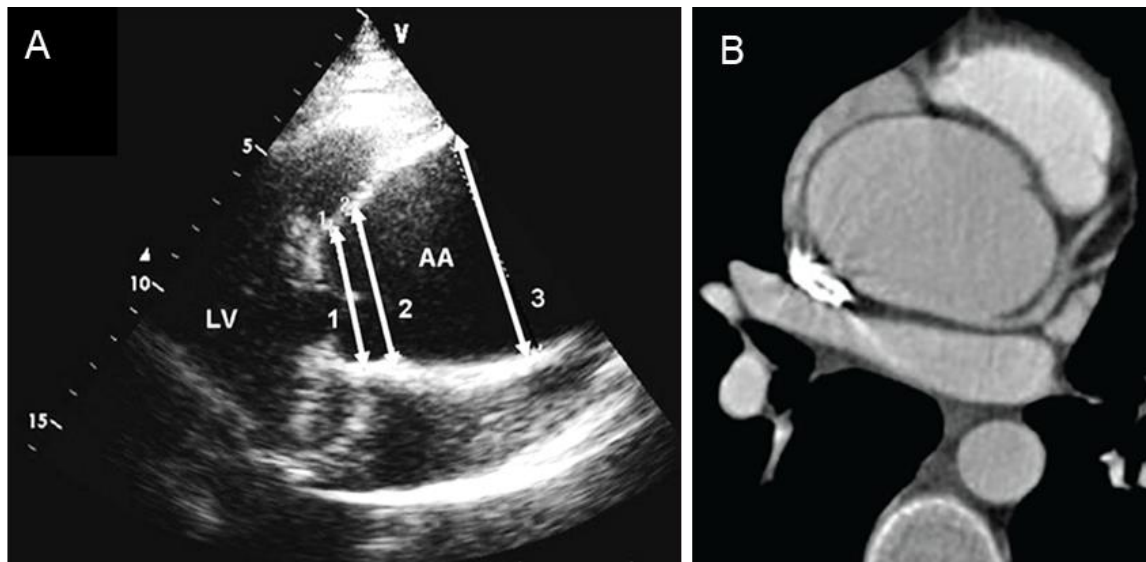
2.2. Διάγνωση ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, για τη μελέτη μας, ως ΑΑΘΑ ορίστηκε η ανιούσα θωρακική αορτή με διάμετρο $\geq 4,0$ cm (70,247). Σε άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί ορισμοί του ανευρύσματος, ωστόσο, το όριο των 4,0 cm επιλέχθηκε για να μεγιστοποιηθεί η ευαισθησία ανεύρεσης μιας διευρυμένης αορτής στο πλαίσιο του βασικού ελέγχου. Η διάγνωση αξιολογήθηκε με υπερηχοκαρδιογραφία και επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία.

Οι μετρήσεις της διαμέτρου της μέσης ανιούσας αορτής πραγματοποιούνται με τυποποιημένο τρόπο στο νοσοκομείο χρησιμοποιώντας έναν τυπικό εξοπλισμό υπερήχων (Vivid 7 PRO, GE Healthcare) (Εικόνα 21). Οι καρδιολόγοι

πραγματοποίησαν διαθωρακικά υπερηχοκαρδιογραφήματα σε αριστερή πλάγια θέση κατάκλισης. Οι καρδιολόγοι συνήθως απεικονίζουν το μεσαίο επίπεδο της σωληνοειδούς ανιούσας αορτής πάνω από το εγγύς τμήμα σαρώνοντας ένα έως δύο μεσοπλεύρια διαστήματα πάνω από τη συνήθη παραστερνική προβολή μακρού άξονα- σε αυτές τις προβολές, η αορτική βαλβίδα συνήθως δεν απεικονίζεται πλέον. Ακολουθώντας τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας (ASE), οι διάμετροι μετρήθηκαν κάθετα στον επιμήκη άξονα της αορτής χρησιμοποιώντας την προσέγγιση της μέγιστης απόστασης μεταξύ του πρόσθιου και του οπίσθιου αορτικού τοιχώματος στο τέλος της διαστολής (248). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι λήφθηκαν τουλάχιστον 3 καρδιακοί κύκλοι.

Ο αορτικός κόλπος του Valsalva, η φλεβοκομβική συμβολή (STJ), 1 cm πάνω από την STJ και το μέγιστο μέγεθος της ανιούσας αορτής ήταν τα τέσσερα επίπεδα στα οποία πραγματοποιήθηκαν οι off-line μετρήσεις της ανιούσας αορτής κατά τη διάρκεια του υπερήχου. Η μεγαλύτερη διάμετρος και το μέγιστο ανιχνεύσιμο μήκος της ανιούσας αορτής πάνω από τη συμβολή ST μετρήθηκαν αμφότερα στο επίπεδο του κόλπου του Valsalva. Η σύμβαση εσωτερικό τοίχωμα προς εσωτερικό τοίχωμα χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των διαμέτρων της αορτής κατά τη διάρκεια της διαστολής, με πολλαπλούς κύκλους που πραγματοποιήθηκαν σε κάθε επίπεδο, όπως ήταν απαραίτητο για την αύξηση της ακρίβειας. Θεωρήσαμε ότι το εσωτερικό τοίχωμα διαφέρει από τη σύμβαση του εσωτερικού άκρου, μετακινώντας τον κέρσορα για να συμπεριλάβουμε το εσωτερικό τμήμα ή το τοίχωμα πέρα από το εσωτερικό άκρο. Οι διαστολικές μετρήσεις προσδιορίζονταν από την έναρξη του QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ή, εάν δεν υπήρχε επαρκές ΗΚΓ, από το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας και την προς τα κάτω κίνηση του αορτικού τοιχώματος.



Εικόνα 21. Διάγνωση του ΑΑΘΑ με υπερηχοκαρδιογραφία και αξονική αγγειογραφία. Α. Ηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων. Ανεύρυσμα ανιούσας αορτής που εντοπίζεται στο ανώτερο τμήμα της φλεβοκομβικής συμβολής. Παραστερνική άποψη που δείχνει τη μέτρηση των διαστάσεων της αορτής στους κόλπους Valsalva (1), στη φλεβοκομβική συμβολή (2) και στην εγγύς ανιούσα αορτή (3). Β. Αξονική τομογραφία ανευρύσματος θωρακικής αορτής με ηλεκτροκαρδιογραφική πύλη. ΑΑ: ανιούσα αορτή- LV: αριστερή κοιλία.

Το ΑΑΘΑ επιβεβαιώθηκε από τις αξονικές τομογραφίες με τη μέτρηση με την τεχνική της double oblique, κατά την οποία η διατομή της αορτής προσδιορίστηκε με τη μέση τιμή των διαμέτρων του εξωτερικού προς το εξωτερικό τοίχωμα που μετρήθηκαν σε γωνία 60° μεταξύ τους (Εικόνα 21). Μεταξύ της φλεβοκομβικής συμβολής και της εγγύς απολήξεως της εν τω βάθει αρτηρίας, μετρήθηκε το μεγαλύτερο τμήμα της αορτής. Κλινικός ιατρός με εμπειρία στην καρδιακή και θωρακική απεικόνιση πραγματοποίησε τις μετρήσεις χρησιμοποιώντας το λογισμικό απεικόνισης Syngo.via (Siemens Healthineers, Γερμανία). Δεδομένου ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις για χειρουργική παρέμβαση βασίζονται στη διάμετρο χωρίς αναπροσαρμογή, δεν αναπροσαρμόσαμε τη διάμετρο της αορτής με βάση το μέγεθος του σώματος (86). Λάβαμε υπόψη μόνο τα ανευρύσματα στην ανιούσα αορτή, επειδή η μέτρηση της αορτικής ρίζας είναι επιρρεπής σε ανωμαλίες κίνησης καθ' όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, και οι σαρώσεις περιλάμβαναν τόσο σαρώσεις με καρδιακή πύλη όσο και σαρώσεις χωρίς πύλη.

2.3. Αιμοληψία

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν υπό συνθήκες 12ωρης νηστείας με φλεβοκέντηση- τα δείγματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για βιοχημικές μετρήσεις. Τα δείγματα ορού διαχωρίστηκαν με φυγοκέντρηση εντός 30 λεπτών στα 3300g για 20 λεπτά και στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυση.

2.4 Βιοχημική ανάλυση

Κατά τη βιοχημική ανάλυση του ορού προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), τριγλυκεριδίων, γλυκόζης, κρεατινίνης και ουρίας. Η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση Friedewald. Επιπρόσθετα, προσδιορίστηκε ο αιματοκρίτης, η αιμοσφαιρίνη, τα λευκά αιμοσφαίρια καθώς και το % των πολυμορφοπύρηνων.

Ειδικότερα, στον ορό των ασθενών μετρήθηκαν οι κάτωθι παράμετροι με την χρήση του βιοχημικού αναλυτή:

- Γλυκόζη και λιπίδια ορού αίματος: Στον ορό προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ενώ τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκαν με την χρήση του τύπου του Friedewald.
- Δείκτες νεφρικής λειτουργίας: Στον ορό προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ουρίας, ουρικού οξέος και κρεατινίνης.
- Δείκτες ηπατικής λειτουργίας: Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα τρανσαμινασών αλανινικής ή πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης (SGPT), ασπαρτικής ή οξαλοξικικής αμινοτρανσφεράσης (ALP) και γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT).
- Δείκτες καρδιακής λειτουργίας: Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα Pro BNP, CRP, και τροπονίνης.

Παράλληλα η ανάλυση της γενικής αίματος έλαβε χώρα στο Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας και προσδιορίστηκαν οι κάτωθι παράμετροι:

Αιμοσφαιρίνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτης, μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης, μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης, εύρος κατανομής ερυθρών, αιμοπετάλια, μέσος όγκος αιμοπεταλίων, % ουδετερόφιλων κυττάρων, %

λεμφοκυττάρων, % μονοκυττάρων, % βασεόφιλων κυττάρων, % ηωσινοφίλων, αριθμός ουδετερόφιλων κυττάρων, αριθμός μονοκυττάρων, αριθμός βασεόφιλων κυττάρων, αριθμός ηωσινοφίλων κυττάρων, αμυλάση αίματος, κάλιο και νάτριο.

Πριν από την εκτέλεση των αναλύσεων διπλού αντισώματος Luminex, τα δείγματα ορού απενεργοποιήθηκαν με θερμότητα για να εξαιρεθούν τα συμπληρώματα. Η θερμική απενεργοποίηση πραγματοποιήθηκε ως εξής. Μετά από ήπια ανάμιξη, τα δείγματα αποψύχονται αργά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια θερμαίνονται στους 56 °C για 30 λεπτά σε bain-marie και αναμίχθηκαν απαλά. Τα αδρανοποιημένα δείγματα ορού χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις.

2.5. Πρωτεομική ανάλυση

Η πρωτεομική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στην εταιρεία ProtATonce (Αθήνα, Ελλάδα). Ειδικά για τις ανάγκες της μελέτης, αναπτύξαμε 12 προσαρμοσμένες δοκιμασίες διπλού αντισώματος Luminex για την εύρεση δυνητικών βιοδεικτών για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ. Ο προσδιορισμός των επιπέδων των επιλεγμένων πρωτεϊνών στον ορό του αίματος πραγματοποιήθηκε με χρήση της τεχνολογίας Luminex xMAP Immunoassay. Αυτή η τεχνολογία επιτρέπει την ταυτόχρονη μέτρηση δεκάδων ή και εκατοντάδων πρωτεϊνών σε ένα βιολογικό δείγμα συνδυάζοντας τις αρχές της μεθόδου ELISA με την κυτταρομετρία ροής.

Η τεχνολογία Luminex xMap είναι ένα σύστημα πολυπλεγμένου ανοσολογικού προσδιορισμού με σφαιρίδια (beads) σε μορφή μικροπλάκας. Το σύστημα μπορεί να ανιχνεύσει ταυτόχρονα πολλούς στόχους σε ένα μόνο δείγμα - έως και 500, ανάλογα με το σχεδιασμό του συστήματος. Τα μικροσφαιρίδια που χρησιμοποιούνται στο σύστημα Luminex έχουν διαφορετικές φασματικές διευθύνσεις (χρωματικούς κώδικες). Αυτές οι μοναδικές φασματικές διευθύνσεις δημιουργούνται με εσωτερική σήμανση των σφαιριδίων με διαφορετικές αναλογίες δύο φθοριοφόρων, η μία σε κόκκινο μήκος κύματος και η άλλη στο υπέρυθρο. Στα σφαιρίδια μπορούν να συνδεθούν πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων αντισωμάτων, συνδέσμων και νουκλεϊκών οξέων ειδικών για τους επιθυμητούς στόχους. Για τη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν αντισώματα συνδεδεμένα με τα σφαιρίδια. Στα kits, κάθε αντίσωμα για διαφορετικό στόχο συνδέεται ομοιοπολικά σε σφαιρίδια με διαφορετική

ενιαία φασματική διεύθυνση, δίνοντας σε κάθε στόχο τη δική του μοναδική διεύθυνση.

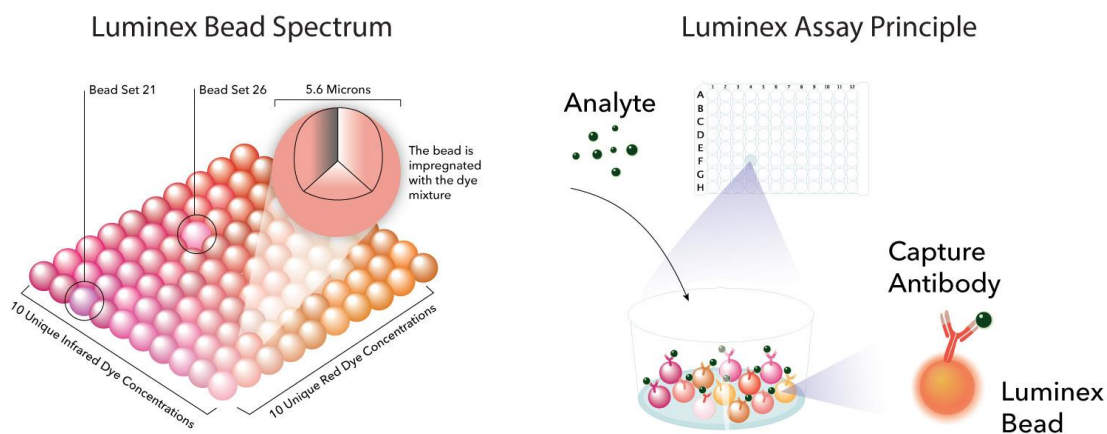
Η τεχνολογία xMAP διατίθεται σε μορφές μαγνητικών ή μη μαγνητικών σφαιριδίων. Σε μια ανάλυση που χρησιμοποιεί το σύστημα Luminex, τα σφαιρίδια επωάζονται με ένα δείγμα. Μετά το πλύσιμο, τα σφαιρίδια επωάζονται με ένα μείγμα βιοτινυλιωμένων αντισωμάτων έναντι όλων των στόχων. Μετά από άλλη μια πλύση, τα σφαιρίδια επωάζονται με το ρεπόρτερ στρεπταβιδίνης-PE. Για τους στόχους που υπάρχουν στο δείγμα, δημιουργείται ένα σάντουιτς που αποτελείται από: σφαιρίδιο με προσαρτημένο ειδικό για τον στόχο αντίσωμα + στόχος + βιοτινυλιωμένο ειδικό για τον στόχο αντίσωμα + ρεπόρτερ στρεπταβιδίνης.

Χρησιμοποιώντας ένα σύστημα διπλού λέιζερ, αναγνωρίζεται η ταυτότητα κάθε σφαιριδίου και ανιχνεύεται ταυτόχρονα η παρουσία και η ένταση του ρεπόρτερ που σχετίζεται με το σφαιρίδιο. Αυτό παρέχει πληροφορίες τόσο για την ταυτότητα όσο και για τη συγκέντρωση των στόχων στο δείγμα.

Επιλέχθηκαν 2 έως 5 αντισώματα και καθαρίστηκαν από πρωτεΐνες-φορείς και ρυθμιστικά διαλύματα που περιείχαν αμίνες οι οποίες παρεμβαίνουν στις διαδικασίες σύζευξης και βιοτινυλίωσης. Όλα τα αντισώματα δοκιμάστηκαν σε ζεύγη, ως αντισώματα σύλληψης (capture antibody) και ως αντισώματα ανίχνευσης (detection antibody). Τα αντισώματα σύλληψης συνδέονταν με τα μαγνητικά σφαιρίδια, ενώ τα αντισώματα ανίχνευσης βιοτινυλιώνονταν. Η αποτελεσματικότητα της βιοτινυλίωσης και της σύζευξης επικυρώθηκε με ποιοτικό έλεγχο. Ο καλύτερος συνδυασμός αντισωμάτων σύλληψης/ανίχνευσης για κάθε βιοδείκτη επιλέχθηκε χρησιμοποιώντας μετρήσεις του λόγου σήματος προς θόρυβο. Η συγκέντρωση του δευτερογενούς αντισώματος εκτιμήθηκε με βάση το σήμα του και τον θόρυβο (σήμα εκτός στόχου) στην ομάδα σφαιριδίων. Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα του πάνελ 12 πλεγμάτων προσδιορίστηκε με την εξέταση του μείγματος 12 πλεγμάτων σφαιριδίων έναντι κάθε μεμονωμένου αντισώματος ανίχνευσης παρουσία ενός μείγματος ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών 12 πλεγμάτων. Με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων σχετικά με την επικύρωση βιοαναλυτικών μεθόδων, πραγματοποιήθηκε επικύρωση της ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένου του ορίου ανίχνευσης (LOD) και της αναπαραγωγιμότητας.

2.6. Αρχή της ανάλυσης Luminex

Για την παρασκευή του μείγματος σφαιριδίων και του μείγματος ανίχνευσης, 12 αντισώματα σύλληψης συζευγμένα με μαγνητικά σφαιρίδια Luminex και 12 βιοτινυλιωμένα αντισώματα ανίχνευσης πολυπλέχθηκαν αντιστοίχως. Κάθε δείγμα επωάζεται με το μείγμα σφαιριδίων σε ένα φρεάτιο μιας πλάκας 96 φρεατίων για να επιτραπεί η δέσμευση του αναλύτη. Τυχόν μη δεσμευμένο υλικό απομακρύνεται με πλύση, χρησιμοποιώντας μαγνητικό διαχωριστή. Το σχηματιζόμενο σύμπλοκο αντισώματος - αναλύτη επωάζεται με το μείγμα ανίχνευσης που είναι επίσης ειδικό για κάθε αναλύτη (Εικόνα 22). Τυχόν μη δεσμευμένο αντίσωμα ανίχνευσης απομακρύνεται με βήμα πλύσης και το σχηματιζόμενο σύμπλοκο αντισώματος - αναλύτη - αντισώματος ανίχνευσης επισημαίνεται με στρεπταβιδίνη R-phycoerythrin (SAPE, Cat Nr: S866, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Η εκπομπή φθορισμού της R-phycoerythrin και οι διακριτές υπογραφές φθορισμού των μικροσφαιριδίων μετρώνται ταυτόχρονα από τους συμβατούς με το Luminex® xMAP™ αναλυτές. Ένα μείγμα πρότυπων πρωτεϊνών αναφοράς μετράται επίσης για τη δημιουργία καμπύλης βαθμονόμησης που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των απόλυτων συγκεντρώσεων κάθε αναλύτη στο δείγμα.



Εικόνα 22. Αρχή της ανάλυσης Luminex. Προσαρμογή εικόνας από <https://www.rndsystems.com/>.

Στον ορό των ασθενών μετρήθηκαν οι ακόλουθες 12 πρωτεΐνες:

- ιντερλευκίνη-1α (IL1α)
- ιντερλευκίνη 8 (IL8)

- προσδέτης 5 της χημειοκίνης (μοτίβο C-C) (CCL5)
- χημειοκίνη με μοτίβο C-X-C 11 (CXCL11)
- φολλιστατίνη (FST)
- μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης- 1 (ICAM1)
- προκινητισίνη 1 (PROK1)
- ρεξιστίνη (RETN)
- μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας 9 (MMP9)
- παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF α)
- μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β 1 (TGFB1)
- β 1 ντιφενσίνη (HBD1).

2.7. Στατιστική ανάλυση

Η μέση ένταση ανοσοφθορισμού (mean fluorescence intensity, MFI) χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης επιπέδων για όλες τις αναλύσεις που ακολούθησαν.

Οι αριθμητικές μεταβλητές περιγράφονται ως μεσοί οροί \pm 1 τυπική απόκλιση. Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφονται ως συχνότητες και ποσοστά %. Η κανονικότητα των κατανομών εκτιμήθηκε με τον έλεγχο Kolmogorov – Smirnov και γραφικές μεθόδους. Προκειμένου να εξακριβωθεί αν οι πρωτεΐνες προς ανάλυση θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιθανούς βιοδείκτες, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανάλυσης της διασποράς (analysis of variance-ANOVA).

Τρεις ή περισσότερες παράμετροι συγκρίθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας Kruskal-Wallis. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση επιλεκτικών ζευγών δεδομένων με τη χρήση του τεστ πολλαπλής σύγκρισης Dunn. Όλα τα t-tests ήταν αμφίπλευρα (two-tailed) και η κατανομή θεωρήθηκε μη παραμετρική. Η δοκιμασία Mann-Whitney για μη ζευγαρωμένα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των μέσων όρων. Η συνολική διαγνωστική απόδοση συνοψίστηκε με τη χρήση μη παραμετρικής περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (AUC). Επίπεδο σημαντικότητας επιλέχθηκε το $p=0.05$.

3. Αποτελέσματα

3.1. Δημογραφικά δεδομένα

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, 52 ασθενείς (57,7% άνδρες) με ΑΑΘΑ (μέση ηλικία: $71,27 \pm 11,56$) και 30 άτομα ελέγχου (56,7% άνδρες, μέση ηλικία: $71,97 \pm 11,28$) ήταν επιλέξιμοι για ανάλυση. Τα δημογραφικά δεδομένα, καθώς και τα αποτελέσματα του υπερηχογραφήματος παρατίθενται στον πίνακα 7 και αναλύονται στα γραφήματα. Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με ΑΑΘΑ με μέση διάμετρο ανιούσας αορτής $4,65 \pm 0,32$ cm. Ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, στηθάγχη) ήταν παρόμοιος μεταξύ των controls και των ασθενών.

Πίνακας 7. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση.

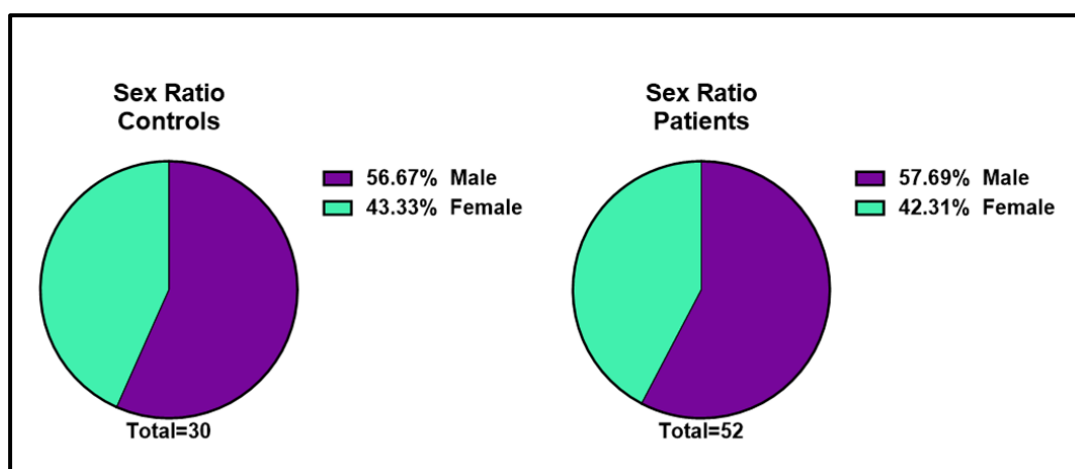
Χαρακτηριστικά	Controls	Ασθενείς	p-value
Φύλο (θ:α)	13:17	22:30	0.2048
Ηλικία (έτη)	71.97 ± 11.28	71.27 ± 11.56	0.8952
Ύψος (cm)	165.40 ± 11.09	168.50 ± 8.26	0.3204
Βάρος (kg)	80.23 ± 13.97	15.60 ± 15.60	0.8951
$\Delta\text{Μ}\Sigma$ (kg/m^2)	29.47 ± 4.56	28.52 ± 4.80	0.3789
Επιφάνεια σώματος BSA (m^2)	1.85 ± 0.18	1.92 ± 0.18	0.1756
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	127 ± 11	129 ± 12	0.4243
Διαστολική αρτηριακή πίεση	69 ± 10	71 ± 10	0.3572

(mmHg)			
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	77 ± 13	75.75 ± 11.82	0.7066
Καπνιστές ^a	11 (36.67%)	25 (48.08%)	0.3616
Υπέρταση	19 (63.33%)	40 (76.92%)	0.2100
Υπερλιπιδαιμία	8 (36.67%)	19 (36.54%)	0.4660
Στηθάγχη	3 (6.67%)	6 (11.54%)	>0.9999
Διάμετρος ανιούσας αορτής (cm)	3.39 ± 0.36	4.65 ± 0.32	<0.0001
Διάμετρος αορτικού τόξου (cm)	2.79 ± 0.74	2.93 ± 0.58	0.2201
Διάμετρος κατιούσας αορτής (cm)	2.50 ± 0.45	2.69 ± 0.33	0.0888

a. Περιλαμβάνει νυν ή πρώην καπνιστές. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση και συγκρίνονται με τη χρήση t-tests, οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως n (%) και συγκρίνονται με τη χρήση chi-square tests. Συντομογραφίες: bpm, παλμοί ανά λεπτό- kg, χιλιόγραμμα- cm, εκατοστά- mmHg, χιλιοστά υδραργύρου.

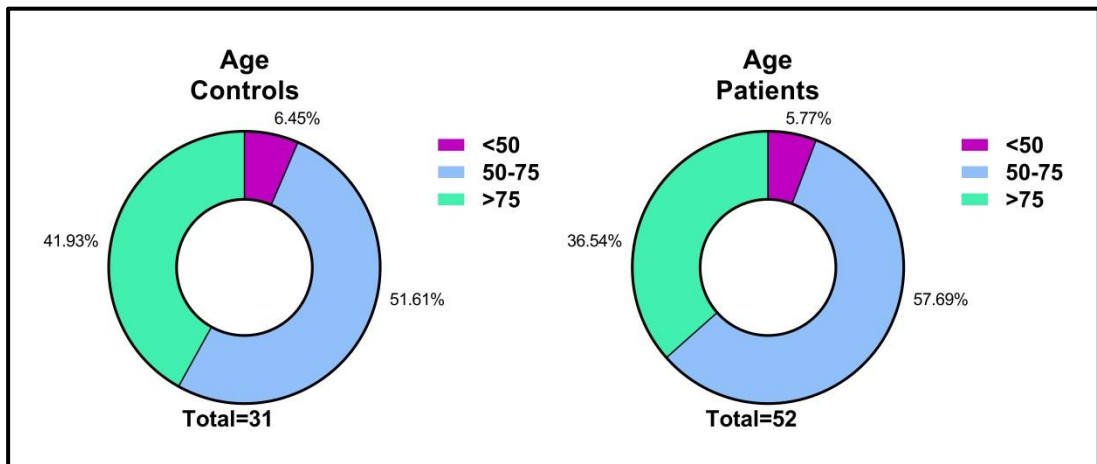
3.1.1 Δημογραφικά Στοιχεία

- Φύλο συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



Γράφημα 1. Φύλο συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.

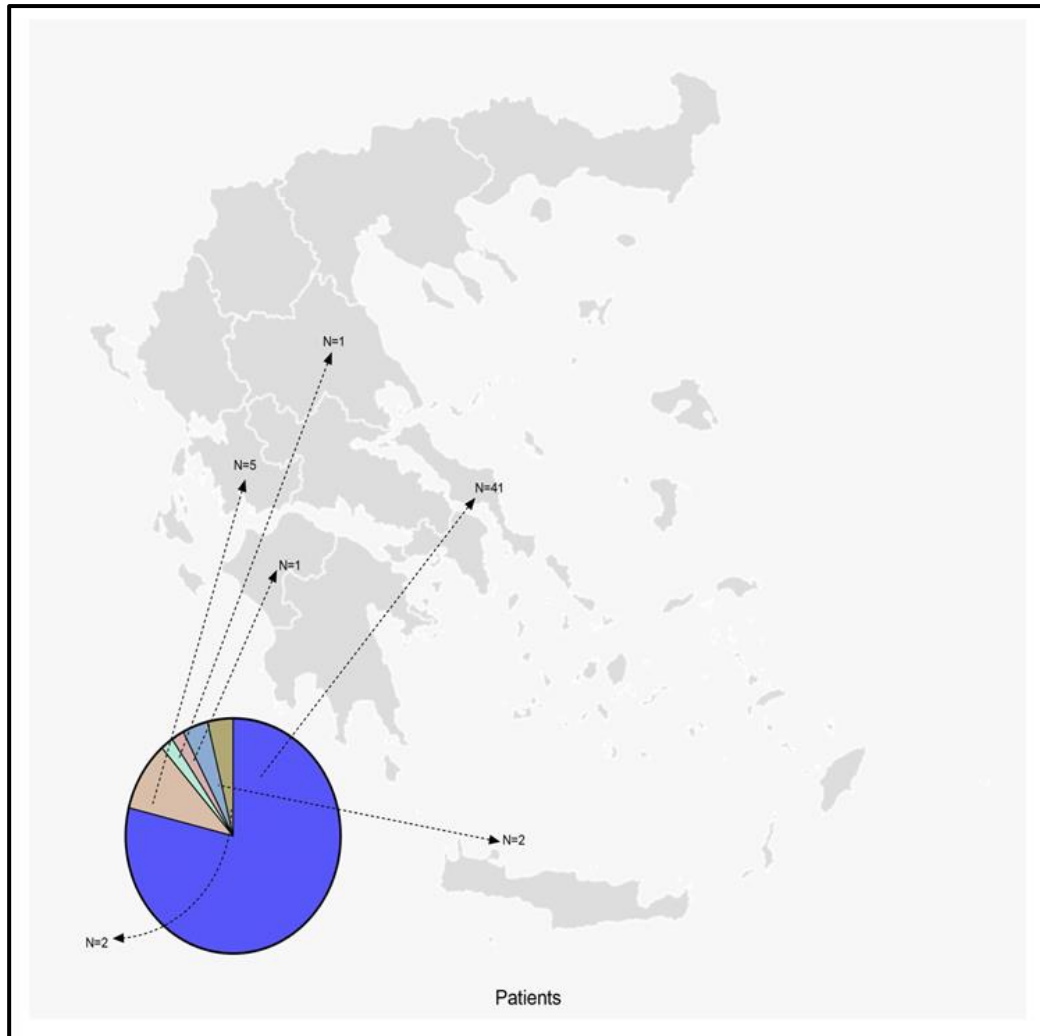
- Ηλικία συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



Γράφημα 2. Ηλικία συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.

- Τόπος καταγωγής συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα

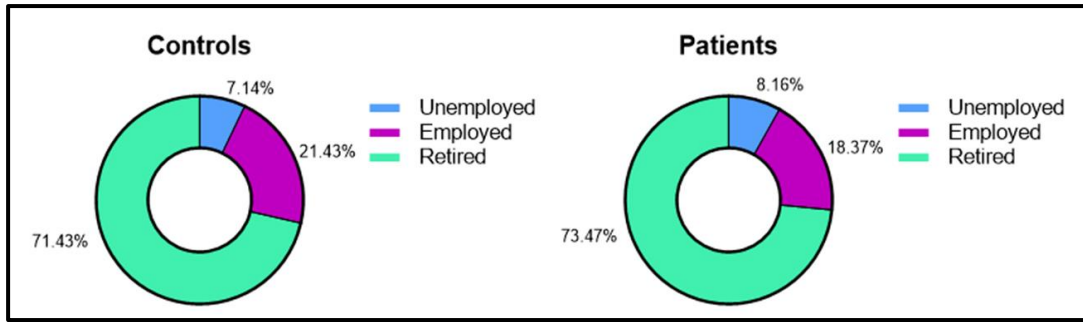




Γράφημα 3. Τόπος καταγωγής συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.

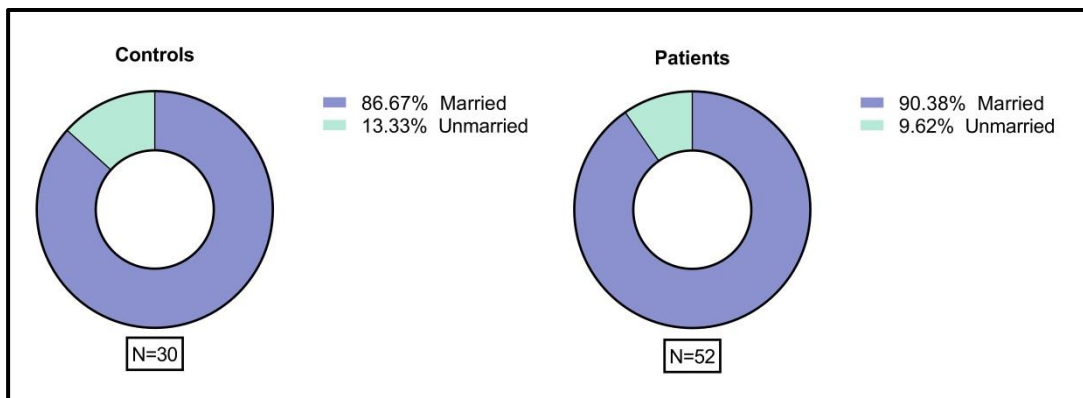
Γεωγραφική Περιοχή	Controls	Ασθενείς
Ν. Ευβοίας	21	41
Υπόλοιπη Στερεά Ελλάδα	5	5
Θεσσαλία	1	1
Πελοπόννησος	1	1
Υπόλοιπη Νησιωτική Ελλάδα	1	2
Εξωτερικό	1	2

- Επαγγελματική κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



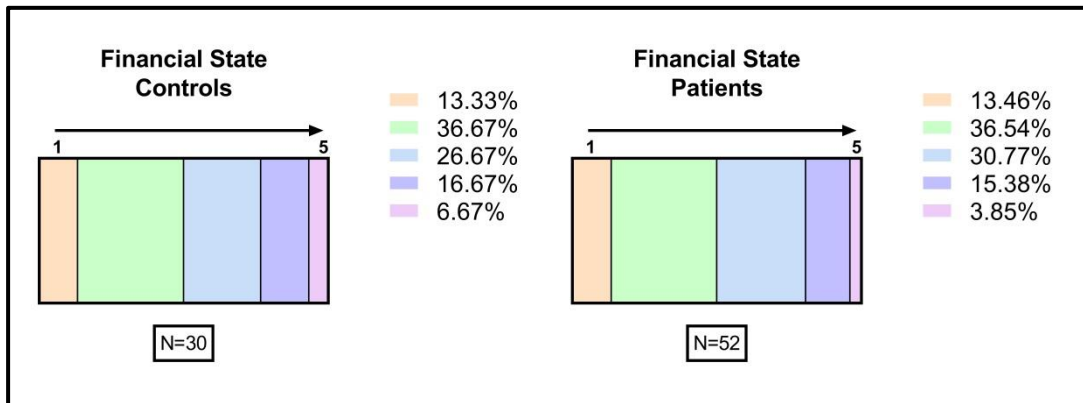
Γράφημα 4. Επαγγελματική κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.

- Οικογενειακή κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



Γράφημα 5. Οικογενειακή κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.

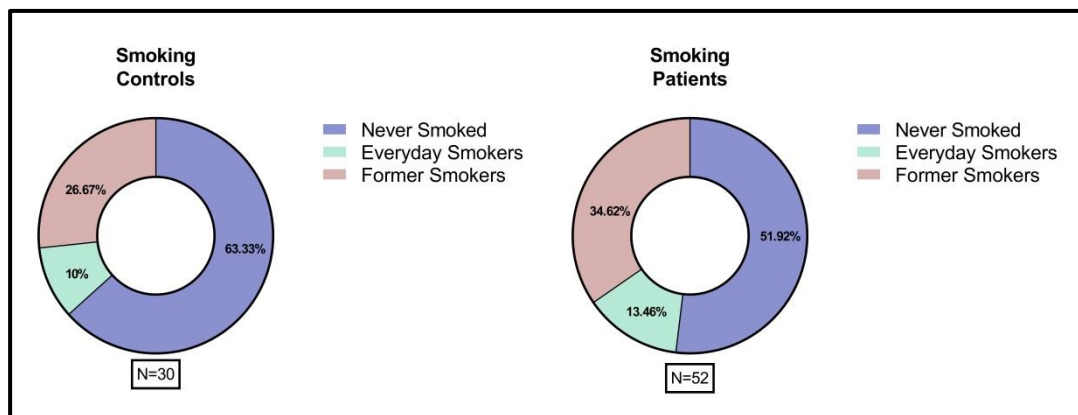
- Οικονομική κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



Γράφημα 6. Οικονομική κατάσταση συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα. Το επίπεδο 1 αντιστοιχεί σε κακή οικονομική κατάσταση και το επίπεδο 5 σε οικονομική ευμάρεια.

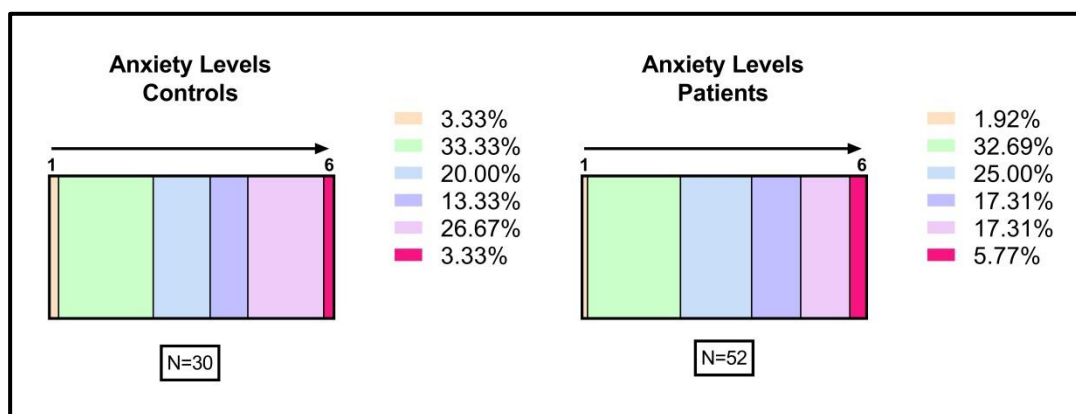
3.1.2 Τρόπος Ζωής

- Συχνότητα καπνίσματος συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



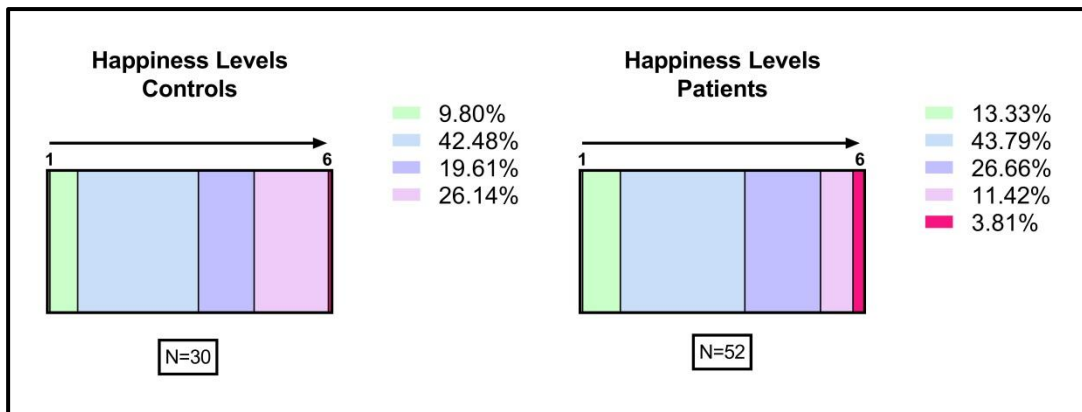
Γράφημα 7. Συχνότητα καπνίσματος συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.

- Επίπεδα άγχους συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



Γράφημα 8. Επίπεδα άγχους συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα. Το επίπεδο 1 αντιστοιχεί στο χαμηλότερο βαθμό άγχους και το επίπεδο 6 στο πιο υψηλό επίπεδο άγχους.

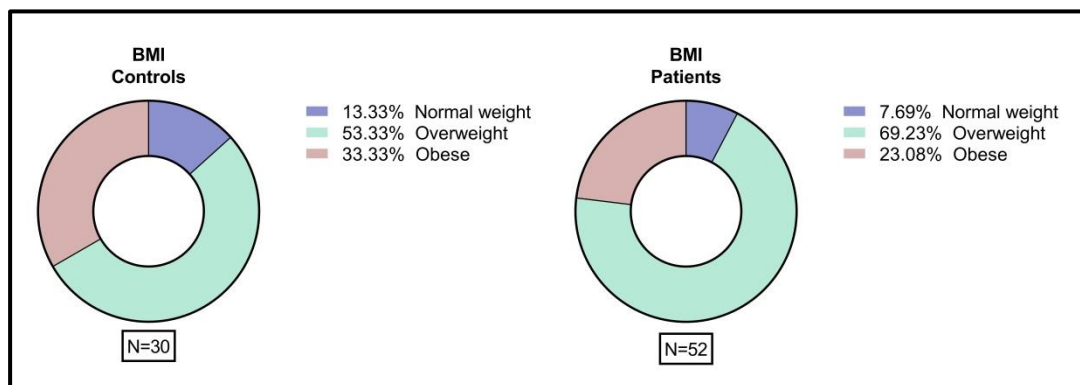
- Επίπεδα ευτυχίας συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



Γράφημα 9. Επίπεδα ευτυχίας συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα. Το επίπεδο 1 αντιστοιχεί στο χαμηλότερο βαθμό ευτυχίας και το επίπεδο 6 στο πιο υψηλό επίπεδο ευτυχίας.

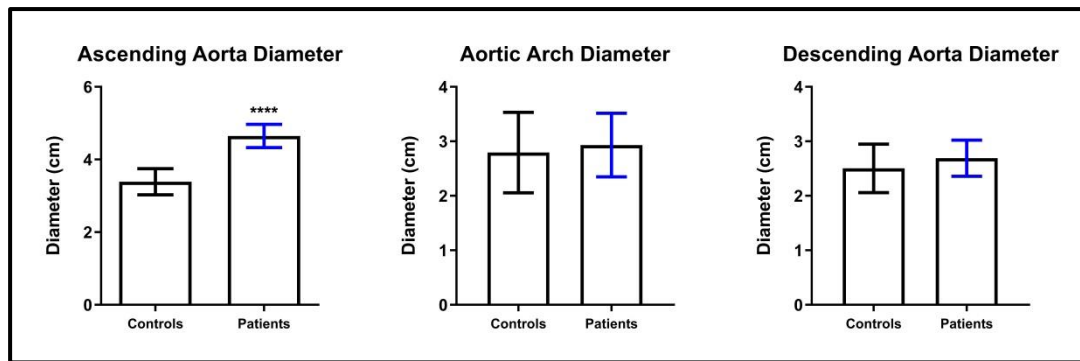
3.1.3 Κλινική Φυσική Εξέταση

- BMI συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα



Γράφημα 10. BMI συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα.

- Διάμετρος ανιούσας θωρακικής αορτής, αορτικού τόξου και κατιούσας θωρακικής αορτής συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα όπως μετρήθηκαν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο.



Γράφημα 11. Διάμετρος ανιούσας θωρακικής αορτής, αορτικού τόξου και κατιούσας θωρακικής αορτής συμμετεχόντων στη μελέτη ανά ομάδα όπως μετρήθηκαν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο.

Τα αποτελέσματα των βιοχημικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον πίνακα 8. Προκειμένου να αποφευχθεί η ανάγκη για αντιστοίχιση με βαθμολογία προδιάθεσης (propensity score matching) για τη διόρθωση των πιθανών συγχυτικών παραγόντων και για την αξιολόγηση της επίδρασης της διαμέτρου της αορτής καθεαυτής κατά την πρωτεομική ανάλυση, επιλέχθηκαν παρόμοια βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε κάθε ομάδα ως κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Ως αποτέλεσμα, η σύγκριση των δημογραφικών δεδομένων για τις δύο ομάδες (φύλο, ηλικία, BSA, ΔΜΣ, γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ- $P > 0,05$) δεν αποκάλυψε διαφορές μεταξύ τους.

Πίνακας 8. Γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση.

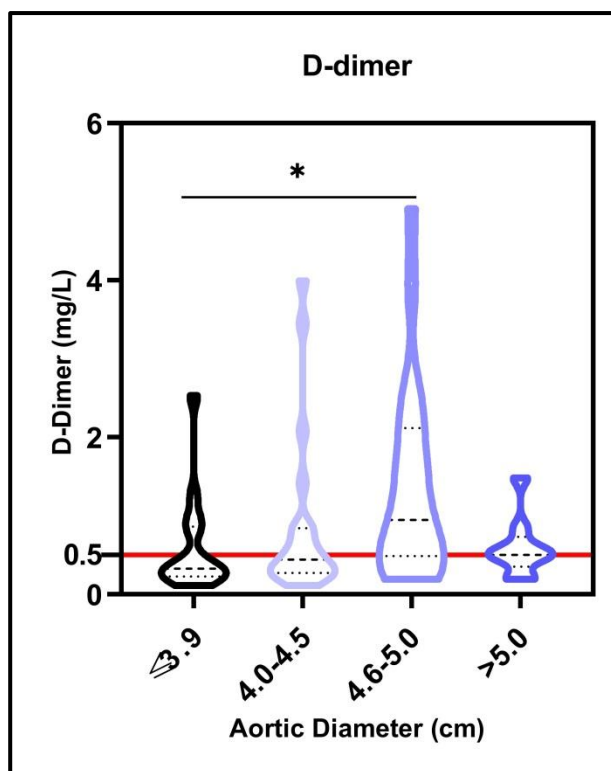
Χαρακτηριστικά	Controls	Ασθενείς	p-value
Γλυκόζη (mg/dL)	133.80 \pm 41.49	124.70 \pm 39.82	0.248
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	56.09 \pm 33.37	43.26 \pm 20.84	0.0789
HDL-C (mg/dL)	49.66 \pm 16.48	47.26 \pm 12.18	0.6914

LDL-C (mg/dL)	113.30 ± 36.09	104.40 ± 34.37	0.2616
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	111.50 ± 40.42	125.50 ± 66.63	0.676
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13.25 ± 1.686	13.84 ± 3.701	0.4215
WBC (κύτταρα/mm ³ x 1000)	8.71 ± 2.85	7.71 ± 1.9	0.1127
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.00 ± 0.35	1.01 ± 0.35	0.942
SGOT (IU/L)	21.30 ± 7.54	22.75 ± 17.42	0.1322
Ουρία (mg/dL)	56.09 ± 33.37	43.26 ± 20.84	0.0789
Ουρικό οξύ (mg/dL)	6.16 ± 1.81	5.75 ± 1.90	0.4437
SGPT (IU/L)	18.88 ± 11.96	19.66 ± 17.24	0.769
γGT (IU/L)	22.96 ± 19.59	29.44 ± 48.93	0.8767
ALP (U/L)	73.37 ± 24.49	74.37 ± 38.50	0.718
Αμυλάση αίματος (U/mL)	54.56 ± 14.21	69.26 ± 30.72	0.1363
Κάλιο (mEq/L)	4.51 ± 0.79	4.25 ± 0.41	0.0699
Νάτριο (mEq/L)	137.60 ± 6.07	140.30 ± 2.6	0.1285
Pro BNP (mg/dL)	5759 ± 7971	1347 ± 2747	0.167
CRP (mg/dL)	20.95 ± 43.09	13.71 ± 28.79	0.062
Τροπονίνη (ng/mL)	0.06 ± 0.09	0.05 ± 0.13	0.0724

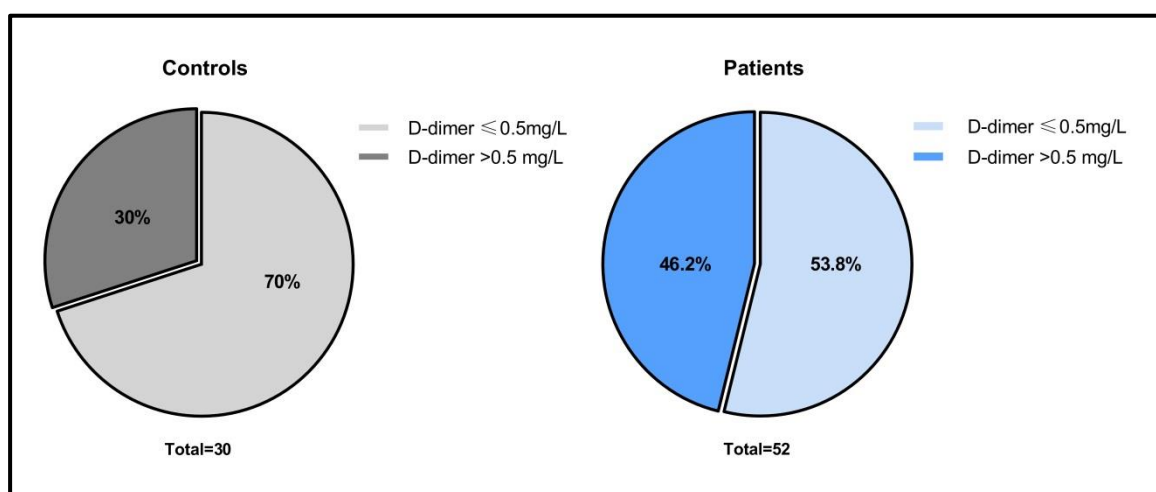
3.2. Αξιολόγηση του D-Dimer ως δυνητικού διαγνωστικού βιοδείκτη για το ΑΑΘΑ

Για να ξεκινήσει ο έλεγχος των πιθανών βιοδεικτών στον ορό, συλλέχθηκαν δείγματα περιφερικού αίματος κατά την έλευση των ασθενών και

πραγματοποιήθηκαν εργαστηριακές εξετάσεις για τη διερεύνηση των επιπέδων ενός ειδικού δείκτη για τη φλεβική θρομβοεμβολή, του D-dimer. Η έκφραση του D-dimer ήταν αυξημένη στον γενικό πληθυσμό των ασθενών με μέσο όρο $1,01 \pm 1,09$ mg/L ($p < 0,05$, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Ωστόσο, όταν εξετάσαμε τα επίπεδα D-dimer των επιμέρους παθολογικών ομάδων, παρατηρήσαμε ότι μόνο η ομάδα με εύρος διαμέτρου αορτής 4,6-5,0 cm είχε σημαντικά υψηλότερη έκφραση D-dimer σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$, Γράφημα 12). Η απόλυτη τιμή του D-dimer δεν μπορεί να αντικατοπτρίζει πλήρως την κατάσταση της υγείας των ασθενών, καθώς το κατά πόσον το D-dimer βρίσκεται στο φυσιολογικό εύρος έχει μεγαλύτερη ειδικότητα κλινικά. Για να απεικονιστεί καλύτερα η πιθανή προγνωστική αποτελεσματικότητα του D-dimer για το ΑΑΘΑ, οι 52 ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση τα επίπεδα του D-dimer: D-dimer $\leq 0,5$ mg/L και D-dimer $> 0,5$ mg/L που αντιστοιχούν στο φυσιολογικό και το παθολογικό εύρος, αντίστοιχα. Όπως φαίνεται στο Γράφημα 13, για το 46,2% των ασθενών με ΑΑΘΑ τα επίπεδα D-dimer ήταν $> 0,5$ mg/L, ενώ για το 53,8% των ασθενών με ΑΑΘΑ η έκφραση D-dimer ήταν $\leq 0,5$ mg/L. Στην ομάδα ελέγχου, το 30% του πληθυσμού είχε επίπεδα D-dimer $> 0,5$ mg/L. Αυτό υποδηλώνει ότι το D-dimer δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστος βιοδείκτης για τη διάγνωση της ΑΑΘΑ.



Γράφημα 12. Violin plot των επιπέδων D-dimer σε δείγματα περιφερικού αίματος ασθενών με ΑΑΘΑ ανάλογα με τη διάμετρο της ανιούσας θωρακικής αορτής. Οι τιμές P σημειώνονται στο σχήμα.



Γράφημα 13. Α. Διάγραμμα που απεικονίζει το ποσοστό των ατόμων ελέγχου με φυσιολογικό ή θετικό D-dimer. Β. Διάγραμμα που απεικονίζει το ποσοστό των

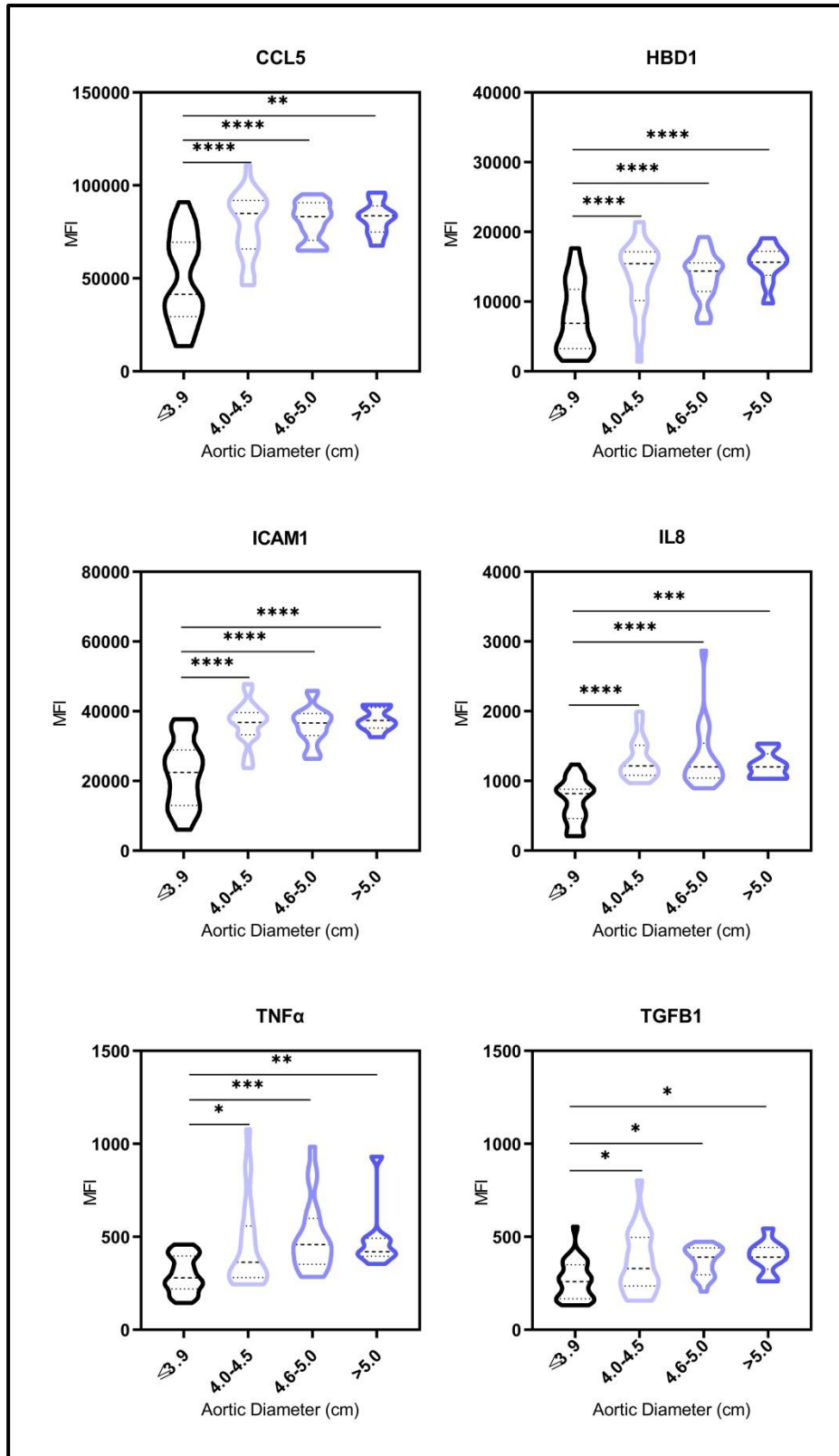
ασθενών με ΑΑΘΑ με φυσιολογικό ή θετικό D-dimer. Θετικό D-dimer θεωρήθηκε όταν $> 0,5$ mg/L.

3.3. Πρωτεομική ανάλυση για τη διερεύνηση πιθανών διαγνωστικών βιοδεικτών για το ΑΑΘΑ

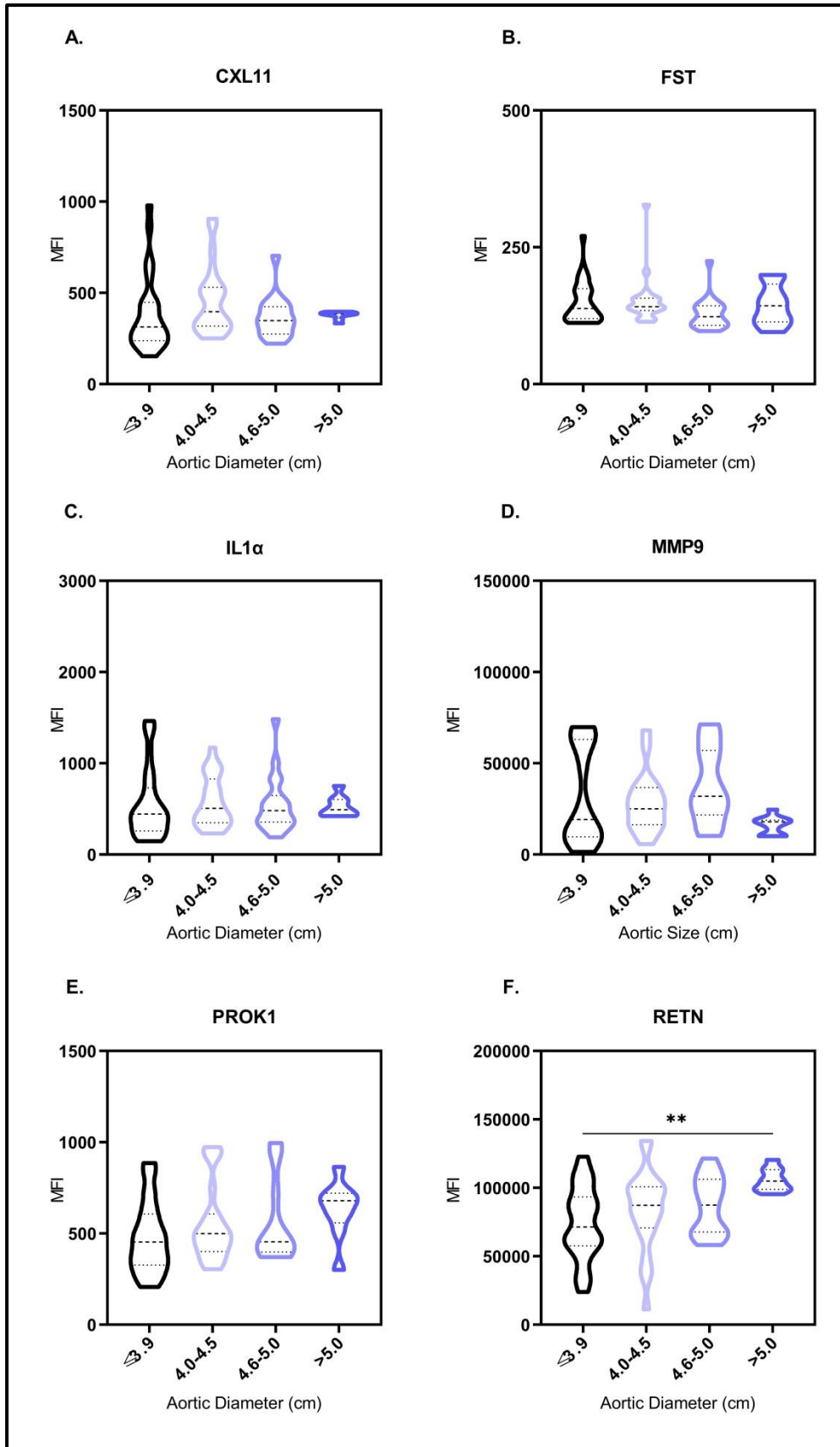
Από τις 12 πρωτεΐνες που συμπεριλήφθηκαν στην πρωτεομική μελέτη, 6 εκφράστηκαν σημαντικά στον ορό των ασθενών με ΑΑΘΑ. Η δοκιμασία Kruskal-Wallis αποκάλυψε ισχυρή επαγωγή της έκφρασης των CCL5, HBD1, ICAM1, IL8 και TNF α στους ασθενείς με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου ($p < 0,0001$) (Γράφημα 14Α-Ε, Πίνακας 9). Ειδικότερα, όταν πραγματοποιήθηκε το τεστ πολλαπλών συγκρίσεων Dunn, παρατηρήσαμε σημαντικά υψηλά επίπεδα CCL5, HBD1, ICAM1 και IL8 ($p < 0,0001$) σε ασθενείς με εύρος διαμέτρου αορτής 4,0-5,0 cm σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου με φυσιολογική διάμετρο αορτής. Η έκφραση αυτή παρέμεινε υψηλή ($p < 0,01$) σε ασθενείς των οποίων η αορτή ήταν $> 5,0$ cm. Τα επίπεδα TNF α ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τους controls, αλλά η υπολογιζόμενη σημαντικότητα διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων διαμέτρου αορτής ($p = 0,0366$, $p = 0,0002$ και $p = 0,0055$ αντίστοιχα) (Γράφημα 14Ε). Όσον αφορά τον αυξητικό παράγοντα TGF β 1, βρέθηκαν σημαντικά υψηλά επίπεδα ($p = 0,0013$) στους ασθενείς με ΑΑΘΑ (Εικόνα 14F). Στο Γράφημα 15 εντοπίζουμε τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για τους δείκτες που δεν έδειξαν στατιστική σημαντικότητα.

Πίνακας 9. P-values που προκύπτουν από ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό της σημαντικότητας με την οποία η διάμετρος της ανιούσας θωρακικής αορτής (cm) επιδρά στα επίπεδα των μετρημένων πρωτεϊνών. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές (p-value) σημειώνονται με έντονη γραφή (bold).

Παράμετρος	P-value		
	Control-4.0-4.5 cm	Control-4.6-4.9 cm	Control->5.0 cm
	group	group	group
CCL5	<0.0001	<0.0001	0.0022
HDB1	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ICAM1	<0.0001	<0.0001	0.0003
IL8	<0.0001	<0.0001	0.0009
TNFα	0.0366	0.0002	0.0055
TGFB1	0.0201	0.0205	0.0299
CXL11	0.1663	>0.9999	>0.9999
FST	>0.9999	0.1382	>0.9999
IL1α	>0.9999	>0.9999	>0.9999
MMP9	>0.9999	0.5855	0.9779
PROK1	>0.9999	0.969	0.0961
RETN	0.5299	0.3094	0.0078



Γράφημα 14. Στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων MFI ορού των CCL5 (A), HBD1 (B), ICAM1 (Γ), IL8 (Δ), TNFα (E) και TGFB1 (F) μεταξύ των ατόμων ελέγχου και των ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Οι κατανομές εκφράζονται με τη μορφή διαγραμμάτων violin. Οι συγκρίσεις των επιπέδων MFI των πρωτεϊνών στον ορό που δεν πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,05$) δεν απεικονίζονται. CCL5: προσδέτης 5 της χημειοκίνης (μοτίβο C-C)-HBD1: β1 ντιφενσίνη- ICAM1: ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1- IL8: ιντερλευκίνη 8- TNFα: παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα- TGFB1: μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β1- MFI: μέση ένταση φθορισμού. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$. Η σημαντικότητα αξιολογήθηκε με το τεστ πολλαπλής σύγκρισης του Dunn.



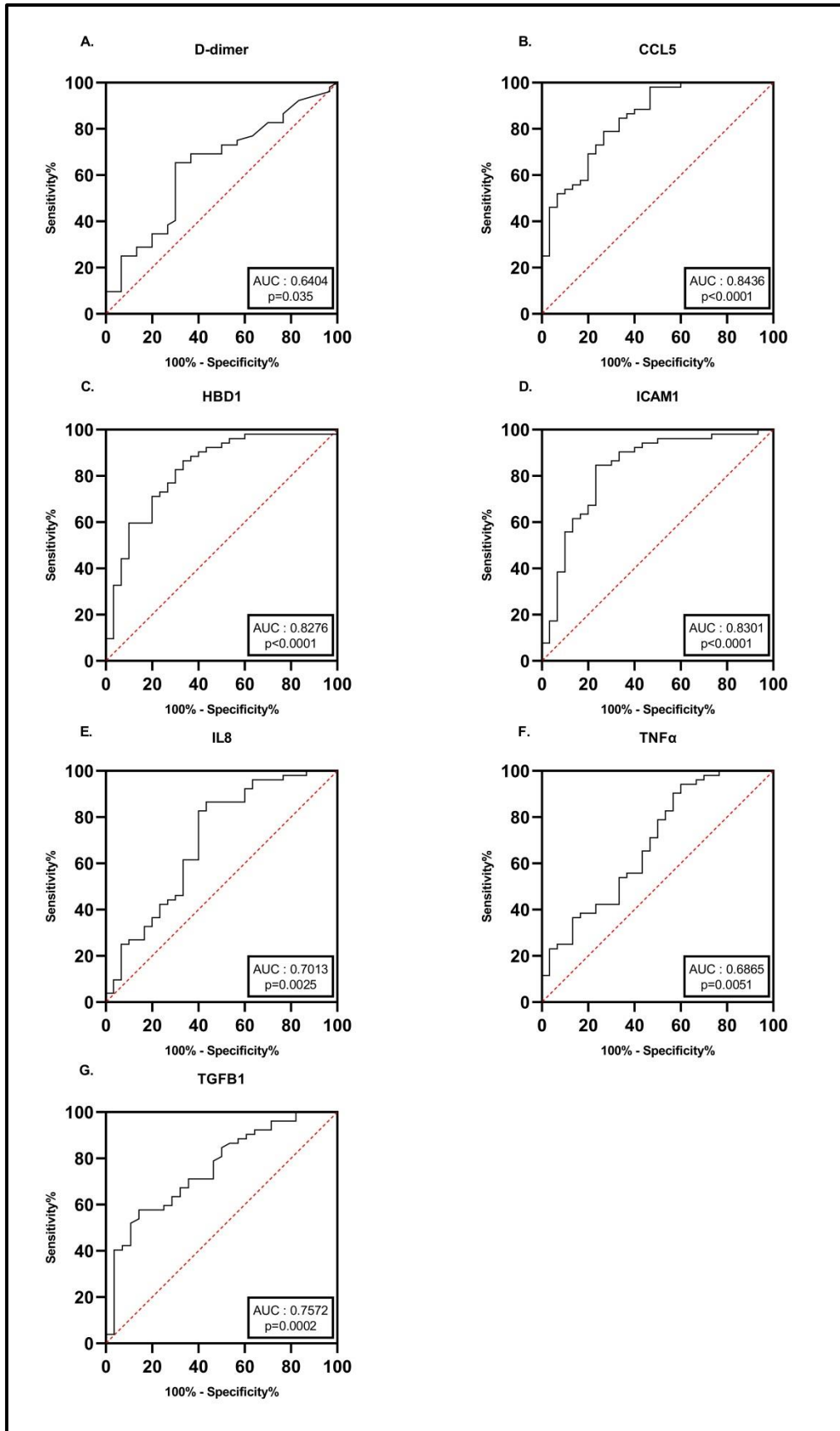
Γράφημα 15. Στατιστική ανάλυση των επιπέδων MFI ορού των CXCL11 (A), FST (B), IL1α (C), MMP9 (D), PROK1 (E) και RETN (F) μεταξύ ασθενών που πάσχουν από άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Κατανομές εκφρασμένες με τη μορφή violin plots. CXCL11: χημειοκίνη με μοτίβο C-X-C 11- FST: φολλιστατίνη- IL1α: ιντερλευκίνη-1α- MMP9: μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας 9- PROK1: προκινητισίνη 1- RETN: ρεζιστίνη - MFI: μέση ένταση ανοσοφθορισμού. * $p < 0,05$. Η σημαντικότητα αξιολογήθηκε με το τεστ πολλαπλής σύγκρισης του Dunn.

3.4. Διαγνωστική απόδοση των ταυτοποιημένων πρωτεϊνών

Για την περαιτέρω αξιολόγηση της διαγνωστικής αποτελεσματικότητας των προαναφερθέντων δεικτών, πραγματοποιήθηκε η καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) του D-dimer και των 6 μελετημένων πρωτεϊνών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) στην ανάλυση της καμπύλης λειτουργικών χαρακτηριστικών δέκτη για το σύνολο των 52 ασθενών με ΑΑΘΑ έναντι του συνόλου των ατόμων ελέγχου ήταν 0,64 (95% CI, 0,52 έως 0,76), 0,84 (95% CI, 0,76 έως 0,93), 0,83 (95% CI, 0,73 έως 0,93), 0,83 (95% CI, 0,73 έως 0,92), 0,70 (95% CI, 0,58 έως 0,83), 0,69 (95% CI, 0,56 έως 0,81) και 0,76 (95% CI, 0,65 έως 0,87) για τα D-dimer, CCL5, ICAM1, HBD1, IL8, TNFα και TGFB1 αντίστοιχα (Γράφημα 16A-G). Ο Πίνακας 10 συνοψίζει αυτά τα δεδομένα για τις καμπύλες ROC. Το D-dimer παρουσίασε τη δυσμενέστερη συνολική διαγνωστική απόδοση σε σύγκριση με τους δείκτες που μελετήθηκαν (Γράφημα 16H). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι CCL5, ICAM1 και HBD1 παρουσίασαν την πιο ενθαρρυντική διαγνωστική απόδοση για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ.

Πίνακας 10. Δεδομένα για τις καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών δέκτη (ROC).

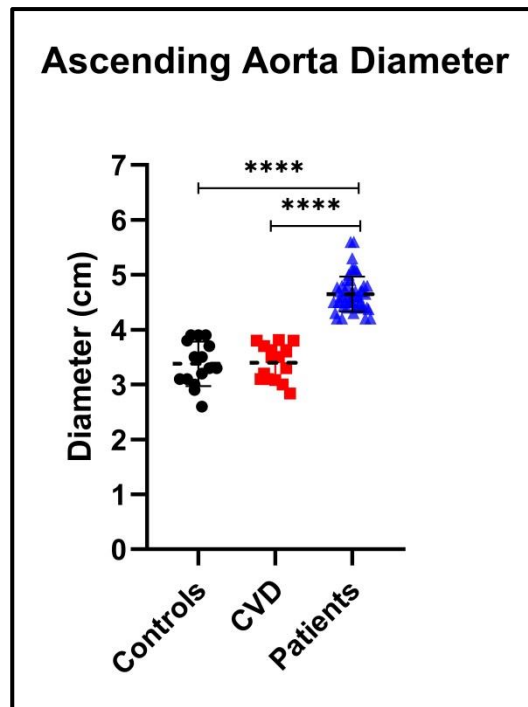
Παράμετρος	AUC	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	P-value
D-dimer	0.6404	0.5158-0.7649	0.035
CCL5	0.8436	0.7564-0.9308	<0.0001
DEFB1	0.8276	0.7320-0.9231	<0.0001
ICAM1	0.8301	0.7309-0.9294	<0.0001
IL8	0.7013	0.5762-0.8264	0.0025
TNFα	0.6865	0.5638-0.8093	0.0051
TGFB1	0.7572	0.6481-0.8664	0.0002



Γράφημα 16. Καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών δέκτη (ROC) για το σύνολο των ασθενών με ΑΑΘΑ έναντι όλων των ατόμων ελέγχου για κάθε έναν από τους πιθανούς βιοδείκτες. Η καμπύλη ROC για τα D-dimer (A), CCL5 (B), HBD1 (C), ICAM1 (D), IL8 (E), TNFα (F) και TGFB1 (G) σχεδιάστηκε στους ασθενείς με ΑΑΘΑ. Προσδιορίστηκε η διαγνωστική αποτελεσματικότητα αυτών των δεικτών. AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη- CCL5: προσδέτης 5 της χημειοκίνης (μοτίβο C-C)- HBD1: β1 ντιφενσίνη- ICAM1: ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1- IL8: ιντερλευκίνη 8- TNFα: παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα- TGFB1: μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β1.

3.5. Πρωτομική ανάλυση για τη διερεύνηση της ειδικότητας των δυνητικών βιοδεικτών για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ

Για να επιβεβαιώσουμε περαιτέρω την ειδικότητα των υπό διερεύνηση βιοδεικτών για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ προσθέσαμε μια υποομάδα στις μελέτες μας. Συνολικά 15 ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (CVD) (στεφανιαία νόσος, αρρυθμίες, υπέρταση και μυοκαρδιοπάθεια) και φυσιολογική διάμετρο αορτής (μέση διάμετρος ανιούσας αορτής: $3,40 \pm 0,33$ cm, Γράφημα 17) εντάχθηκαν στη μελέτη μας και εξετάστηκε το πρωτομικό τους προφίλ. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό. Προκειμένου να αποφευχθεί η παρουσία συγχυτικών παραγόντων, χρησιμοποιήθηκαν πανομοιότυπα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με CVD με τις ομάδες που είχαν ερευνηθεί προηγουμένως ως κριτήριο ένταξης. Έτσι, οι συμμετέχοντες σε CVD ταυτίζονται ως προς το φύλο, την ηλικία, το BMI, το BSA, το λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό προφίλ με τα άτομα ελέγχου, καθώς και με τους ασθενείς με ΑΑΘΑ.



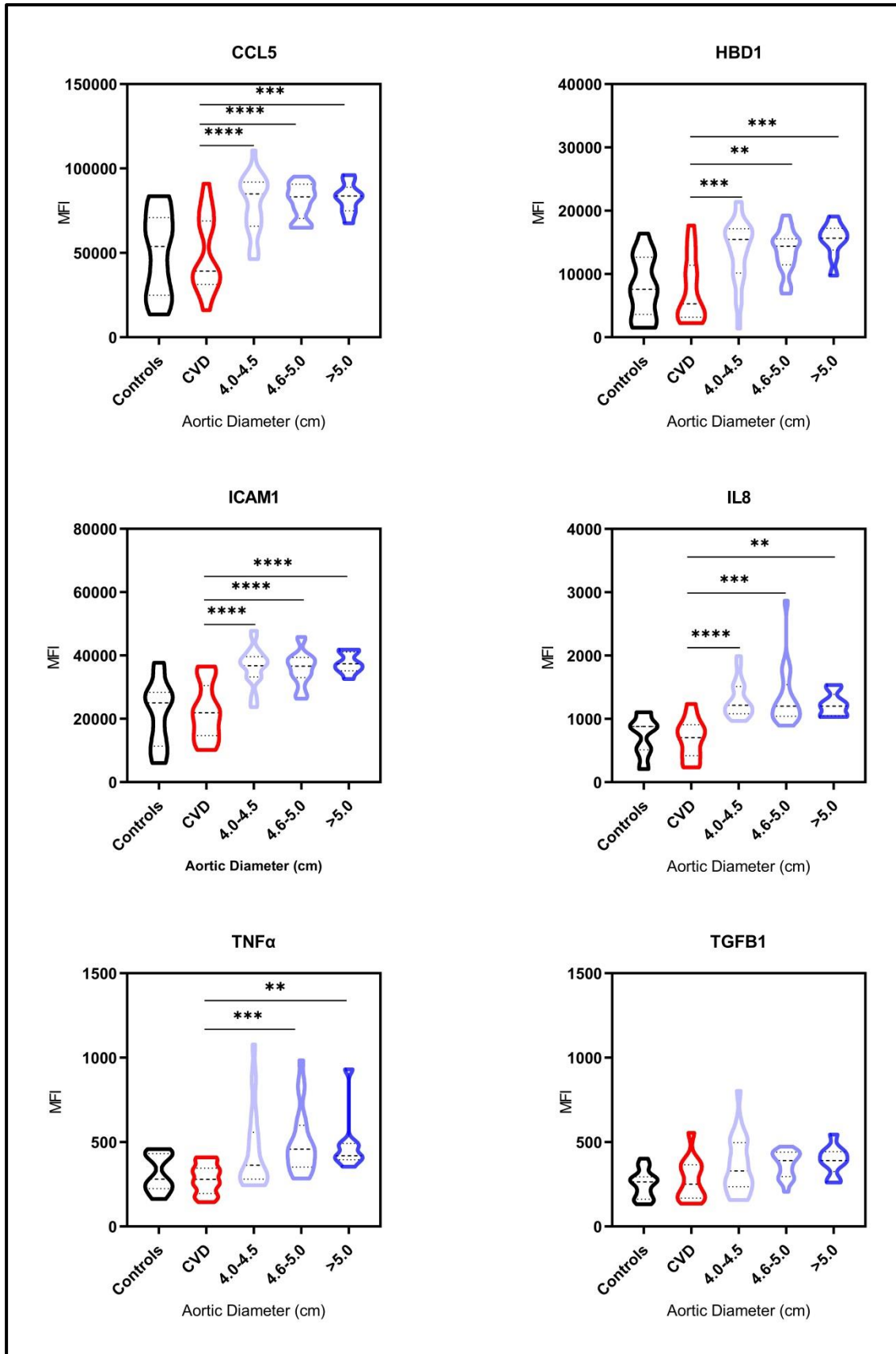
Γράφημα 17. Σύγκριση διαμέτρων ανιούσας θωρακικής αορτής μεταξύ των τριών εξεταζόμενων ομάδων.

Όπως φαίνεται στο Γράφημα 18, από τις 6 πρωτεΐνες που βρέθηκαν να εκφράζονται σημαντικά στον ορό των ασθενών με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου, οι 5 ήταν επίσης σημαντικές για το ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με CVD. Συγκεκριμένα, η ανάλυση της διασποράς ANOVA μονής κατεύθυνσης σε τάξεις έδειξε ότι τα επίπεδα των CCL5, HBD1, ICAM1, IL8 και TNFα ήταν αυξημένα στους ασθενείς με ΑΑΘΑ σε σχέση με τους ασθενείς με CVD ($p \leq 0,0001$, Γράφημα 18Α-Ε). Ωστόσο, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι το εύρος της διαμέτρου της αορτής επηρεάζει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με CVD. Είναι ενδιαφέρον ότι η έκφραση του TGFB1 δεν ήταν σημαντικά αυξημένη στον ορό των ασθενών με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με CVD των οποίων η αορτή είχε φυσιολογική διάμετρο ($p=0,0640$, Γράφημα 18F). Στο Γράφημα 19 εντοπίζουμε τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για τους

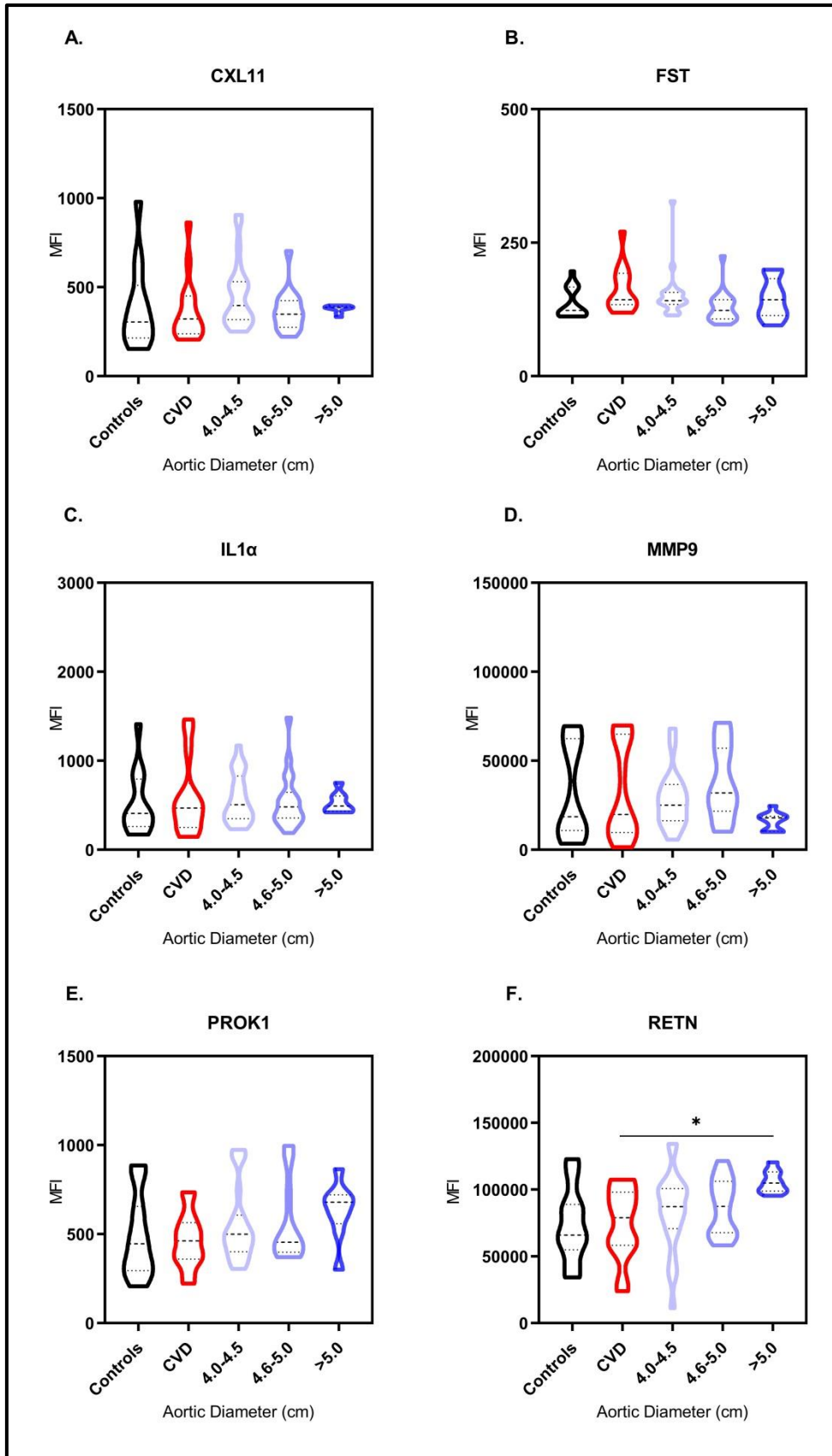
δείκτες που δεν έδειξαν στατιστική σημαντικότητα. Ενδιαφέρον διακρίνεται αναφορικά με τον δείκτη FST, ο οποίος έδειξε στατιστική αύξηση ($p=0.0364$) της έκφρασης του μόνο για τις διαμέτρους αορτής εύρους 4.6-4.9 cm, σε σχέση με την ομάδα CVD.

Πίνακας 11. P-values που προκύπτουν από ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό της σημαντικότητας με την οποία η διάμετρος της ανιούσας θωρακικής αορτής (cm) επιδρά στα επίπεδα των μετρημένων πρωτεϊνών. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές (p-value) σημειώνονται με έντονη γραφή (bold).

CVD			
Parameter	P-value		
	CVD-4.0-4.5 cm group	CVD-4.6-4.9 cm group	CVD->5.0 cm group
CCL5	0.0027	0.0027	0.0149
HDB1	0.0006	0.0012	0.0006
ICAM1	0.0003	0.0013	0.0024
IL8	<0.0001	0.0003	0.0055
TNF α	0.0703	0.0007	0.0095
TGFB1	0.8409	0.1452	0.1751
CXL11	0.467	>0.9999	>0.9999
FST	>0.9999	0.0364	>0.9999
IL1 α	>0.9999	>0.9999	>0.9999
MMP9	>0.9999	>0.9999	>0.9999
PROK1	>0.9999	>0.9999	0.3418
RETN	0.8089	0.6091	0.0349



Γράφημα 18. Στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων MFI ορού των CCL5 (A), HBD1 (B), ICAM1 (C), IL8 (D), TNF α (E) και TGFB1 (F) μεταξύ ασθενών που πάσχουν από άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Κατανομές εκφρασμένες με τη μορφή violin plots. CCL5: προσδέτης 5 της χημειοκίνης (μοτίβο C-C)- HBD1: β 1 ντιφενσίνη- ICAM1: ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1- IL8: ιντερλευκίνη 8- TNF α : παράγοντας νέκρωσης όγκων α - TGFB1: μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β 1- MFI: μέση ένταση ανοσοφθορισμού. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$. Η σημαντικότητα αξιολογήθηκε με το τεστ πολλαπλής σύγκρισης του Dunn.



Γράφημα 19. Στατιστική ανάλυση των επιπέδων MFI ορού των CXCL11 (A), FST (B), IL1α (C), MMP9 (D), PROK1 (E) και RETN (F) μεταξύ ασθενών που πάσχουν από άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και ασθενών με ΑΑΘΑ διαφορετικού εύρους διαμέτρου αορτής. Κατανομές εκφρασμένες με τη μορφή violin plots. CXCL11: χημειοκίνη με μοτίβο C-X-C 11- FST: φολλιστατίνη- IL1α: ιντερλευκίνη-1α- MMP9: μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας 9- PROK1: προκινητισίνη 1- RETN: ρεζιστίνη - MFI: μέση ένταση ανοσοφθορισμού. * $p < 0,05$. Η σημαντικότητα αξιολογήθηκε με το τεστ πολλαπλής σύγκρισης του Dunn.

4. Συζήτηση

Τα ανευρύσματα της ανιούσας θωρακικής αορτής (ΑΑΘΑ) συνδέονται με τον κίνδυνο καταστροφικών αορτικών επιπλοκών, όπως ο διαχωρισμός και η ρήξη της αορτής. Για τη μείωση της πιθανότητας τέτοιων επιπλοκών, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν προληπτική χειρουργική αντικατάσταση μιας ανευρυσματικής αορτής ανάλογα με τη διάμετρο της αορτής και την εξέλιξη της αύξησης αυτής (86). Ωστόσο, για την πλειονότητα των ασθενών, το ανεύρυσμα αορτής εκδηλώνεται ασυμπτωματικά, επομένως η έγκαιρη διάγνωση ενός ανευρύσματος μπορεί να είναι δύσκολη. Μέχρι σήμερα, πολύ λίγες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην εύρεση βιοδεικτών στον ορό του αίματος ώστε να μπορεί να ελεγχθεί από τους κλινικούς ιατρούς με έναν εύκολο και γρήγορο τρόπο η παρουσία ΑΑΘΑ. Με βάση την εκτενή βιβλιογραφική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής, η μελέτη μας συνιστά την πρώτη μελέτη στοχευμένης πρωτεομικής ανάλυσης που διερευνά τη συσχέτιση της διαμέτρου της ανιούσας αορτής ασθενών με ΑΑΘΑ με την έκφραση πρωτεϊνών στον ορό των ασθενών. Τα αποτελέσματα των αναλύσεών μας εισήγαγαν 6 πρωτεΐνες (CCL5, HBD1, ICAM1, IL8, TNFα και TGFβ1) που εκφράστηκαν διαφορετικά στον ορό των ασθενών με ΑΑΘΑ και των ατόμων ελέγχου. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι οι CCL5, HBD1 και ICAM1 θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διάγνωση του ΑΑΘΑ με τρόπο που να είναι χρονικά και οικονομικά πιο αποδοτικός σε σχέση με τον υπερηχογραφικό έλεγχο που ακολουθείται τυπικά για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ. Αυτοί οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν ΑΑΘΑ. Αυτή η μελέτη είναι αρκετά ενθαρρυντική και υποδηλώνει ότι απαιτείται περαιτέρω χρήση της πρωτεομικής για τη διερεύνηση του ρόλου αυτών των βιοδεικτών στην παθογένεια του ΑΑΘΑ.

Ο ακριβής προσδιορισμός του φυσιολογικού μεγέθους της θωρακικής αορτής είναι απαραίτητος για τους κλινικούς γιατρούς, καθώς η αύξηση της διαμέτρου της αορτής σχετίζεται με τον κίνδυνο διαχωρισμού, ρήξης και θανάτου. Επιπλέον, η διάμετρος της αορτής χρησιμοποιείται για την καθοδήγηση της απόφασης για χειρουργική επέμβαση (86). Στη μελέτη μας, με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς και πρόσφατες μελέτες, ως ΑΑΘΑ ορίστηκε η ανιούσα θωρακική αορτή με διάμετρο $\geq 4,0$ cm (75,86,246). Το όριο των 4,0 cm επιλέχθηκε για να μεγιστοποιηθεί η ευαισθησία ανεύρεσης μιας διευρυμένης αορτής στο πλαίσιο του προσυμπτωματικού ελέγχου (70,247). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη διάμετρο της αορτής: 4,0-4,5 cm (N=23), 4,6-5,0 cm (N=20), >5,0 (N=9). Η διάγνωση αξιολογήθηκε με υπερηχοκαρδιογράφημα και επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία.

Μέχρι να εμφανιστεί μία από τις καταστροφικές επιλοκές του (ρήξη, ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα ή διαχωρισμό), το ΑΑΘΑ είναι συνήθως μια σιωπηλή νόσος. Για την παρακολούθηση της εξέλιξής του, η έγκαιρη διάγνωση του ΑΑΘΑ είναι ζωτικής σημασίας- ως εκ τούτου, απαιτούνται βελτιωμένες τεχνικές προκειμένου να διαγνωστεί το ΑΑΘΑ πριν, και όχι μετά, τον αορτικό διαχωρισμό ή τη ρήξη. Υπό το πρίσμα, λοιπόν, των ιδιαίτερων δυσκολιών που σχετίζονται με το ΑΑΘΑ, ο στοχευμένος έλεγχος απαιτεί την ανάπτυξη βιοδεικτών για την πρόβλεψη της πιθανότητας του ασθενούς να εμφανίσει ΑΑΘΑ,. Ωστόσο, οι υπάρχοντες δείκτες στον ορό του αίματος είναι επί του παρόντος αναξιόπιστοι, επομένως η απεικόνιση εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης του ΑΑΘΑ, επιλέγοντας τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για αποκατάσταση με βάση το μέγεθος της αορτής και τα συμπτώματα. Μέχρι σήμερα, οι εργαστηριακές

εξετάσεις ρουτίνας δεν έχουν καταφέρει να βοηθήσουν πραγματικά στην αξιολόγηση του ΑΑΘΑ στην κλινική πράξη.

Αναφορικά με το ανεύρυσμα της ανιούσας θωρακικής αορτής, οι υπό μελέτη βιοδείκτες διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με τη πιθανή αιτία πρόκλησης της ανευρυσματικής διάτασης. Όπως έχει τονιστεί, το ανεύρυσμα θωρακικής αορτής είναι μια σιωπηλή ασθένεια, η οποία είναι ασυμπτωματική στις περισσότερες περιπτώσεις. Η ανευρυσματική αορτή αναπτύσσεται αργά μέχρι να φτάσει σε ένα κομβικό σημείο, στο οποίο είτε διατείνεται είτε σπάει. Τέτοιες επιπλοκές συνδέονται συχνά με καταστροφικά αποτελέσματα, καθιστώντας επιτακτική την έγκαιρη ανίχνευση ασθενών που κινδυνεύουν να αναπτύξουν θωρακικό ανεύρυσμα (75). Μια τέτοια ανίχνευση μπορεί να επιτευχθεί με την ανάπτυξη εργαλείων διαλογής, όπως βιοδείκτες και γενετικοί δείκτες.

Εκτός από τη διάγνωση του ΑΑΘΑ, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στη χρήση βιοδεικτών για την παρακολούθηση της εξέλιξης της ανάπτυξης του ανευρύσματος, ιδιαίτερα στην ανίχνευση επικείμενης ρήξης ή διαχωρισμού (70,249). Υπάρχει αντίστοιχη έρευνα για την εύρεση βιοδεικτών κατά τη μετεγχειρητική περίοδο όσον αφορά τόσο στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου σε μη χειρουργημένα τμήματα της αορτής, όσο και στην ανάπτυξη επιπλοκών που σχετίζονται με το μόσχευμα (250).

Διάφορες κλινικές εξετάσεις αίματος έχουν καθιερωθεί ως κατάλληλες για να δρουν ως βιοδείκτες για το ανεύρυσμα αορτής, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων αιμόστασης, αντιδρώντων οξειάς φάσης και της ομοκυστεΐνης (251). Η συντριπτική πλειοψηφία τέτοιων μελετών έχουν γίνει στο πλαίσιο του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής, λόγω του αυξημένου επιπολασμού και της βαρύτητας της νόσου

σε σύγκριση με τα ανευρύσματα θωρακικής αορτής. Ο ρόλος αυτών των γενικών δεικτών θα συζητηθεί εν συντομία πριν εστιάσουμε σε νέους βιοδείκτες πιο σχετικούς με τη θωρακική αορτή.

Το D-Dimer αποτελεί ένα από τα μετρήσιμα υποπροϊόντα του ινωδολυτικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια της αιμόστασης, η θρομβίνη διεγείρει το σχηματισμό του ινώδους από το ινωδογόνο. Αυτό το ινώδες, με την προσθήκη του σταθεροποιητικού παράγοντα του ινώδους, σχηματίζει ένα σταθερό θρόμβο ινώδους στην περιοχή του τραυματισμού. Όταν δεν χρειάζεται πλέον ο θρόμβος ινώδους, διαλύεται από ινωδολυτικούς παράγοντες όπως η πλασμίνη, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ορισμένων προϊόντων αποδόμησης του ινώδους, όπως το D-Dimer.

Η κύρια χρήση του στην κλινική πρακτική έγκειται στην ανίχνευση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (venous thrombo-embolism, VTE), όπως εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (deep vein thrombosis, DVT) ή πνευμονικής εμβολής, όπου έχει εξαιρετικά υψηλές αρνητικές προγνωστικές τιμές, αλλά κακή θετική προγνωστική αξία. Αυτό σημαίνει ότι, όταν είναι αρνητικό, το D-Dimer είναι ένα χρήσιμο τεστ για τον αποκλεισμό της θρόμβωσης. Ωστόσο, ένα θετικό τεστ μπορεί να προκύψει από οποιαδήποτε πηγή θρόμβωσης εκτός από φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, όπως τραύμα, μετεγχειρητικά ή άλλες καταστάσεις όπως καρκίνος, λοιμώξεις ή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (252,253). Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις για τη χρήση του D-Dimer στη διάγνωση του ΑΑΘΑ με την πλειοψηφία των μελετών να επικεντρώνονται στο ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής ή στον οξύ διαχωρισμό της αορτής. Μια μετα-ανάλυση 9862 ασθενών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το D-Dimer, το ινωδογόνο και το σύμπλεγμα III θρομβίνης-αντιθρομβίνης είναι αυξημένα στα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής (254).

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρήση του D-Dimer στη διάγνωση του οξέος διαχωρισμού της αορτής. Σε μια μελέτη 87 ασθενών με οξύ διαχωρισμό της αορτής και 133 control, οι Suzuki *et al.* αξιολόγησαν τη διαγνωστική απόδοση του D-Dimer χρησιμοποιώντας ένα cut-off <500 ng/ml εντός των πρώτων 24 ωρών εμφάνισης συμπτωμάτων (255). Σε αυτό το όριο, το D-Dimer έχει ευαισθησία 96,6%, ειδικότητα 46,6%, θετική προγνωστική αξία 37,6 και αρνητική προγνωστική αξία 97,6 έναντι όλων των ατόμων ελέγχου. Η ειδικότητα και η θετική διαγνωστική αξία αυξήθηκαν μειώνοντας τον χρόνο ελέγχου του D-Dimer σε 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ομοίως, οι Eggebrecht *et al.* διαπίστωσαν ότι το D-Dimer ήταν αυξημένο σε ασθενείς με οξύ διαχωρισμό της αορτής σε παρόμοιο βαθμό όπως είναι αυξημένο σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, αν και δεν αναφέρθηκαν τιμές ευαισθησίας ή ειδικότητας (256).

Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει το ρόλο του D-Dimer στον οξύ διαχωρισμό της αορτής, λίγες έχουν διερευνήσει το ρόλο του στη διάγνωση του ΑΑΘΑ προ διαχωρισμού. Μια μικρή μελέτη από τους Yuan *et al.* συνέκρινε 9 ασθενείς με ΑΑΘΑ έναντι 20 ασθενών με οξύ διαχωρισμό της αορτής και 6 ασθενών με στεφανιαία νόσο (CAD) και διαπίστωσαν σημαντικές, και περίπου ίδιες, αυξήσεις στα επίπεδα D-Dimer σε ασθενείς με ΑΑΘΑ και με οξύ διαχωρισμό της αορτής σε σύγκριση με τους ασθενείς με CAD (257). Εκτός από το D-Dimer, άλλοι παράγοντες αιμόστασης έχουν εμπλακεί στο σχηματισμό ανευρύσματος κοιλιακής αορτής με τον ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) να σχετίζεται θετικά με το ρυθμό διεύρυνσης του ανευρύσματος (258). Παρόμοιες μελέτες δεν έχουν εφαρμοστεί στη θωρακική αορτή και, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει διαθέσιμη δοκιμασία tPA για κλινική χρήση.

Η εξαιρετικά ευαίσθητη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP), μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που αυξάνεται ως απόκριση στη φλεγμονή, βρέθηκε να είναι αυξημένη σε 39 ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (259). Επιπλέον, τα επίπεδα CRP βρέθηκαν να συσχετίζονται θετικά με το μέγεθος του ανευρύσματος. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων έχει βρεθεί αυξημένος σε περιπτώσεις διαχωρισμού θωρακικής αορτικής (256) και επίσης έχει φανεί ότι σχετίζεται με το βαθμό του πάχους της πλάκας. Οι Elkind *et al.* βρήκαν αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων σε ασθενείς με πάχος πλάκας αορτικού τόξου > 4 mm (260). Τόσο αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων σχετίζονται με την πρόκληση αθηροσκλήρωσης και συμβάλλουν σημαντικά στην εξέλιξή της. Ωστόσο, ο υπότυπος των λευκών αιμοσφαιρίων και ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η αθηροσκλήρωση δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί (261).

Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αποτελούν παράγοντα κινδύνου για περιφερική αθηροσκληρωτική νόσο, συμπεριλαμβανομένης αυτής της θωρακικής αορτής (262). Ενώ αρκετές μελέτες στο παρελθόν σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και του ανευρύσματος της αορτής ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα, μια μετα-ανάλυση του 2014 σε 6445 ασθενείς έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με πιθανότητα ανάπτυξης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής 3,29 (95% Δ.Ε. 1,66-6,51) (263). Για το ΑΘΑ, τα στοιχεία περιορίζονται σε ελάχιστες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών. Οι Sbarouni *et al.* κατέδειξαν υπερομοκυστεϊναιμία σε 31 ασθενείς με οξύ διαχωρισμό (264) με τους Giusti *et al.* να παρουσιάζουν παρόμοια ευρήματα σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan (265).

Η εφαρμογή των καθιερωμένων δοκιμών που περιγράφηκαν ανωτέρω στα ανευρύσματα θωρακικής αορτής έχει μελετηθεί πολύ περιορισμένα. Η πλειονότητα των δεδομένων που υπάρχουν αφορούν σε ασθενείς με οξύ αορτικό διαχωρισμό. Ως εκ τούτου, ο ρόλος αυτών των δεικτών για διαγνωστικό έλεγχο πριν από το στάδιο του διαχωρισμού δεν έχει τεκμηριωθεί. Ακόμη και στο πλαίσιο του οξέος αορτικού διαχωρισμού, οι μελέτες σχετικά με τη χρήση των υφιστάμενων εξετάσεων αίματος ως βιοδείκτες συχνά περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών χωρίς ανάλυση της αποτελεσματικότητάς τους όσον αφορά στην ευαισθησία και την ειδικότητα. Παρόλα αυτά, αναγνωρίζεται ότι οι παραπάνω δοκιμές καταδεικνύουν χαμηλή ειδικότητα για ανευρυσματική νόσο. Το D-Dimer, η CRP, ο αριθμός των λευκοκυττάρων και η ομοκυστεΐνη αυξάνονται σε πολλές ασθένειες εκτός από το ανεύρυσμα αορτής ή το διαχωρισμό. Αυτό ακυρώνει τη χρήση τους ως εργαλείο διαλογής για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ. Ως εκ τούτου, η δυναμική τους στην κλινική πράξη φαίνεται να περιορίζεται στον αποκλεισμό της νόσου παρουσία αρνητικού αποτελέσματος. Ωστόσο, ακόμη και αυτός ο ρόλος είναι αμφιλεγόμενος αφού κανένας δείκτης δεν έχει 100% αρνητική προγνωστική αξία. Η περίπτωση του αορτικού διαχωρισμού που περιγράφεται από τους Thota *et al.* παρουσία ενός φυσιολογικού αποτελέσματος D-Dimer αναδεικνύει τη σημασία της συνολικής κλινικής παρουσίασης και της αξιολόγησης του θεράποντος ιατρού για τους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται αυτήν τη στιγμή (266). Για να αποτελέσει ένας βιοδείκτης περιφερικού αίματος κλινικά χρήσιμος για το ΑΑΘΑ, πρέπει να είναι σε θέση να αποδείξει μεγαλύτερη θετική διαγνωστική αξία από εκείνα τα τεστ που βρίσκονται σήμερα σε κλινική χρήση.

Ο μέσος χιτώνας του τοιχώματος της αορτής αποτελείται από κύτταρα λείου μυός, ίνες συνδετικού ιστού και την ECM. Είναι οι ίνες του συνδετικού ιστού, το κολλαγόνο και η ελαστίνη που προσδίδουν τις ελαστικές ιδιότητες και τη δύναμη στο

αορτικό τοίχωμα. Η διατάραξη τους πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ανευρύσματος της αορτής (267,268). Ως εκ τούτου, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην ανίχνευση διαφορών στη σύνθεση τέτοιων μορίων στο αορτικό τοίχωμα των ασθενών με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Ανάλυση δειγμάτων αορτικού τοιχώματος από τους Toumproullis *et al.* κατέδειξε αλλαγές σε συγκεκριμένα ινώδη κολλαγόνα σε περιπτώσεις ανευρύσματος θωρακικής αορτής. Η έκφραση των κολλαγόνων V και XI αυξήθηκε τόσο σε επίπεδο mRNA όσο και πρωτεΐνης, ενώ μειώθηκε η έκφραση των κολλαγόνων I και III σε πρωτεϊνικό επίπεδο σε περίπτωση ΑΘΑ (269). Οι Black *et al.* χρησιμοποίησαν πρωτεϊνική για τον εντοπισμό οκτώ πρωτεϊνών που εκφράστηκαν διαφορεικά στον αορτικό ιστό φυσιολογικών μαρτύρων και σε περιπτώσεις ΑΑΘΑ διαφορετικών μεγεθών (270). Οι γενετικές αλληλουχίες αυτών των πρωτεϊνών δοκιμάστηκαν στη συνέχεια για τη προκαταρκτική διαγνωστική τους αποτελεσματικότητα χρησιμοποιώντας ανάλυση RT-PCR ολικού αίματος, σε μια προσπάθεια εύρεσης βιοδείκτη για το ΑΑΘΑ. Μεταξύ των πρωτεϊνών που ελέγχθηκαν, η 4.5 πρωτεΐνη 1 με μοτίβο LIM (FHL-1) βρέθηκε ότι είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης ολικού αίματος για το ΑΑΘΑ. Όταν η FHL-1 συνδυάστηκε με κολλαγόνο (I), (III), (V) και (XI) για να σχηματίσει ένα πάνελ πέντε βιοδεικτών, η αύξηση στην έκφραση οποιουδήποτε εκ των τριών από τα πέντε περισσότερο από 1,5 Fold προέβλεψε ορθά το ΑΑΘΑ σε 30 από τους 41 ασθενείς με ΑΘΑ (ευαισθησία 0,79, ειδικότητα 1) (271).

Παρά τις αρκετές μελέτες που κατέδειξαν τροποποιημένη αρχιτεκτονική της ελαστίνης στο ΑΑΘΑ τόσο σε ζωικά πρότυπα, όσο και σε ανθρώπους, καμία μελέτη δεν έχει ακόμη εντοπίσει κυκλοφορούντες βιοδείκτες αποικοδόμησης της ελαστίνης κατά το σχηματισμό ΑΑΘΑ. Οι Wilson *et al.* έδειξαν ότι δύο προϊόντα μεταβολισμού ελαστίνης, ο ορός πεπτιδίων ελαστίνης (SEP) και το σύμπλεγμα ελαστίνης πλάσματος

άλφα-1-αντιτροψίνης, σχετίζονται με τη διάταση του τοιχώματος της αορτής μαζί με το προπεπτίδιο του προκολλαγόνου ΙΙΙ (ΡΙΙΙΝΡ), ένα δείκτη αυξημένης νεοσύνθεσης κολλαγόνου. Η αυξημένη διάσπαση της ελαστίνης σε συνδυασμό με αυξημένη έκφραση SEP και συμπλέγματος ελαστίνης πλάσματος άλφα-1-αντιτροψίνης βρέθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένη διάταση των αγγείων, ενώ η αυξημένη έκφραση ΡΙΙΙΝΡ συσχετίστηκε με μειωμένη διάταση (272). Επιπλέον, οι Lindholt *et al.* ανέπτυξαν ένα τεστ για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με μικρό ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (+3 cm). Διαπίστωσαν ότι ένα προγνωστικό μοντέλο βασισμένο στο αρχικό μέγεθος ανευρύσματος, τα επίπεδα SEP και τα επίπεδα ΡΙΙΙΝΡ ήταν σε θέση να προβλέψει 9 στους 10 ασθενείς στους οποίους θα απαιτούνταν επέμβαση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής εντός 5 ετών (ευαισθησία 91%, ειδικότητα 87%) (273). Μέχρι σήμερα κανένας από αυτούς τους δείκτες δεν έχει ερευνηθεί στο πλαίσιο του ΑΑΘΑ, αλλά παραμένουν ένα πιθανό μονοπάτι για μελλοντική μελέτη.

Η φιμπριλλίνη παίζει σημαντικό ρόλο στο αορτικό τοίχωμα παρέχοντας ένα κρίωμα για την ελαστίνη μέσω του σχηματισμού μικροϊνιδίων και προβλήματα στο γονίδιο της φιμπριλλίνης-1 είναι υπεύθυνα για τη διάταση της αορτής στο σύνδρομο Marfan (274,275). Οι Marshall *et al.* περιέγραψαν τη μέτρηση συγκεντρώσεων θραυσμάτων φιμπριλλίνης στην κυκλοφορία ως πιθανό βιοδείκτη τόσο για το ΑΑΘΑ, όσο και για το διαχωρισμό (276). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μελέτη ανέφερε επίσης ότι η συγκέντρωση των θραυσμάτων μεταβλήθηκε ανάλογα με την ανατομική θέση των ανευρυσμάτων και με το αν είχε συμβεί ή όχι οξύς διαχωρισμός. Το ΑΑΘΑ ήταν σημαντικά πιο συνηθισμένο από το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής στο υψηλότερο σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο της συγκέντρωσης φιμπριλλίνης-1 (Αναλογία Πιθανοτήτων (Α.Π.)=2,9, 95% Δ.Ε. 1,6-5,0), όπως και ο οξύς

διαχωρισμός σε σύγκριση με το ΑΘΑ (Α.Π.=2,9, 95% Δ.Ε. 1,6- 5.3). Παρά τα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης, είναι σε θέση να προσδιορίσει μόνο τα θραύσματα φιμπριλλίνης ως έναν πιθανό μελλοντικό βιοδείκτη και δεν αξιολογεί τη χρήση του στη διάγνωση ΑΑΘΑ σε έναν πληθυσμό ή τον ρόλο του στην παρακολούθηση της εξέλιξης.

Εκτός από την πιθανή χρήση των παραγόντων αποικοδόμησης του κολλαγόνου και της ελαστίνης άμεσα, οι διαμεσολαβητές αυτής της αποικοδόμησης έχουν επίσης μελετηθεί ως πιθανοί βιοδείκτες για το ΑΑΘΑ. Η αποικοδόμηση της ελαστίνης και του κολλαγόνου ρυθμίζεται από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMP) (277). Η ισορροπία μεταξύ των MMP και των φυσικών αναστολέων τους, των ιστικών αναστολέων των MMPs (TIMP), ρυθμίζει τον βαθμό πρωτεόλυσης εντός των συνδετικών ιστών (278). Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένες MMPs αυξάνονται στο αορτικό τοίχωμα κατά το ΑΑΘΑ, συγκεκριμένα, οι MMP 1, 9, 12 και 14, με την MMP2 επίσης να αυξάνεται παρουσία δίπτυχης αορτικής βαλβίδας (279,280). Οι Kouillis *et al.* έδειξαν επίσης αυξημένη έκφραση των MMP 1 και 9 στο αορτικό τοίχωμα σε περίπτωση ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, με τις MMP2 και MMP9 να αυξάνονται περαιτέρω στα τοιχώματα της αορτής που είχαν υποστεί διαχωρισμό. Επιπλέον, μια αναλογία MMP9 προς TIMP1 > 1 βρέθηκε ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη ΑΑΘΑ (281).

Εκτός από την κρίσιμη σημασία των MMPs ως δυνητικού βιοδείκτη για το ΑΑΘΑ, έχει επίσης αποδειχθεί ότι σε ποικίλες ασθένειες της θωρακικής αορτής εντοπίζονται διαφορετικά επίπεδα πλάσματος των MMPs. Αυξημένα επίπεδα πλάσματος της MMP9 διαπιστώνονται μετά από αορτικό διαχωρισμό με τα μέγιστα επίπεδα να εμφανίζονται περίπου 2 εβδομάδες μετά το συμβάν (282). Τα επίπεδα

πλάσματος των MMPs και των TIMPs έχουν επίσης βρεθεί ότι διακρίνουν τα ΑΑΘΑ που σχετίζονται με δίπτυχες ή τρίπτυχες αορτικές βαλβίδες. Σε σύγκριση με την κανονική αορτή, το ΑΑΘΑ που σχετίζεται με δίπτυχη αορτική βαλβίδα κατέδειξε αυξημένα επίπεδα πλάσματος των MMP-1, MMP-2 και MMP-7 και μειωμένα MMP-8 και MMP-9. Αντίθετα, το ΑΑΘΑ που σχετίζεται με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα κατέδειξε σημαντικά αυξημένη MMP-1 μόνο, μαζί με μειωμένα επίπεδα MMP-8 και MMP-9 (283). Εκτός από έναν πιθανό διαγνωστικό ρόλο σε περιπτώσεις διαχωρισμού της αορτής, οι MMPs μπορεί να έχουν ρόλο στην παρακολούθηση της νόσου μετά τη χειρουργική επέμβαση. Πειράματα που έγιναν σε περιπτώσεις ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής έδειξαν ότι τα επίπεδα των MMP-3 και MMP-9 επιστρέφουν σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα μετά από ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, που πιστεύεται ότι οφείλεται στη μειωμένη διάταση του ανευρυσματικού τοιχώματος. Μια τέτοια μείωση στα επίπεδα μπορεί να λειτουργήσει ως βιοδείκτης επιτυχούς αποκατάστασης του ανευρύσματος και να βοηθήσει στην παρακολούθηση της εξέλιξης ή της υποτροπής. Ωστόσο, μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες των MMPs δεν έχουν ακόμη πραγματοποιηθεί και απαιτούνται πριν από τη χρήση τους για τη διάγνωση ή την παρακολούθηση ανευρύσματος ή διαχωρισμού αορτής.

Το σύστημα ρενίνης -αγγειοτενσίνης (RAS) έχει προταθεί ότι παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη του ΑΑΘΑ (187). Αυτό προέκυψε από το εύρημα ότι ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 1 (AT1), η λοσαρτάνη, εξασθένησε πλήρως την παθολογία της αορτής που δημιουργήθηκε από τη μεταλλαγμένη φιμπριλλίνη-1 σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με σύνδρομο Marfan (129). Περαιτέρω στοιχεία παρέχονται από το γεγονός ότι η χρόνια έγχυση αγγειοτασίνης II προάγει το σχηματισμό ανευρυσμάτων ανιούσας αορτής σε ποντίκια (284). Μια μετα

-ανάλυση 14 μελετών από τους Huang *et al.* κατέδειξε με συνέπεια ότι ο πολυμορφισμός I/D του ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης (ACE) σχετίζεται με το σχηματισμό ανευρύσματος αορτής, με Α.Π. 1,59 σε ΑΘΑ και 2,43 σε οξύ αορτικό διαχωρισμό (285). Τέλος, οι Li *et al.* κατέδειξαν ότι τα επίπεδα έκφρασης ACE στο πλάσμα και η mRNA έκφραση στον αορτικό ιστό τόσο για το ACE όσο και για το ACE2 μειώθηκαν σημαντικά σε περιπτώσεις αορτικού διαχωρισμού και ΑΑΘΑ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες ή ασθενείς με στεφανιαία νόσο (286). Επιπλέον, τα επίπεδα ήταν σημαντικά μειωμένα σε περιπτώσεις διαχωρισμού σε σύγκριση με ΑΑΘΑ. Αυτή η μελέτη κατέδειξε επίσης ότι ο λόγος έκφρασης γονιδίων ACE/ACE2 στον αορτικό ιστό ήταν σημαντικά υψηλότερος στον οξύ αορτικό διαχωρισμό από ότι στο ΑΑΘΑ ($p = 0,025$), οδηγώντας τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι η ανισορροπία αυτών των δύο δεικτών ήταν σημαντική στην εξέλιξη της νόσου και ότι το ACE2 λειτούργησε ως προστατευτικός μηχανισμός κατά της ανάπτυξης του διαχωρισμού. Συνολικά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το RAS είναι σημαντικό στην ανάπτυξη των ΑΑΘΑ. Ωστόσο, το σύνολο των στοιχείων μέχρι σήμερα προέρχεται κυρίως από πειραματικά μοντέλα ποντικών. Τα λίγα στοιχεία που υπάρχουν από μελέτες σε ανθρώπους περιορίζονται σε πιλοτικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών. Ενώ αυτές οι μελέτες είχαν κάποια επιτυχία στην απόδειξη διαφορετικών συγκεντρώσεων ACE στο πλάσμα και διαφορετικής γονιδιακής έκφρασης σε περιπτώσεις ΑΑΘΑ, απαιτείται η πραγματοποίηση μεγαλύτερων μελετών για να επικυρωθεί η κλινική αποτελεσματικότητά τους.

Ο γενετικός έλεγχος του DNA που εξάγεται από λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος έχει αποδείξει ότι το περιφερικό αίμα μπορεί να λειτουργήσει ως υποκατάστατος ιστός καθώς είναι άμεσα διαθέσιμο και περιέχει μεγάλο αριθμό μετάγραφων γονιδίων (287). Αυτό δημιουργεί την ευκαιρία για το σύνολο των

μετάγραφον (transcriptome) του περιφερικού αίματος να λειτουργήσει ως βιοδείκτης του ΑΑΘΑ.

Το ΑΑΘΑ εμφανίζει ένα ισχυρό πρότυπο κληρονόμησης με περίπου 20% των ασθενών να αναφέρουν οικογενειακό ιστορικό σχηματισμού ανευρύσματος (91). Ως εκ τούτου, μπορεί να γίνει γενετικός έλεγχος σε συγγενείς ασθενών με προϋπάρχουσα διάγνωση ΑΑΘΑ. Τέτοιες περιπτώσεις οικογενών ΑΑΘΑ έχουν ιστορικά ταξινομηθεί ως σύνδρομες ή μη σύνδρομες με βάση το αν η γενετική παραλλαγή συνοδεύεται ή όχι από άλλα χαρακτηριστικά ενός αναγνωρισμένου κλινικού συνδρόμου. Τα κοινά σύνδρομα που σχετίζονται με το ΑΑΘΑ περιλαμβάνουν το σύνδρομο Marfan, το σύνδρομο Loeys – Dietz, το σύνδρομο Ehlers – Danlos, την οικογενή μορφή ανευρύσματος αορτής και διαχωρισμού (TAAD) και τη δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Ωστόσο, η διάκριση μεταξύ σύνδρομο και μη σύνδρομου ΑΑΘΑ είναι αρκετά ασαφής, καθώς είναι σύνηθες για μια παθολογική παραλλαγή ενός γονιδίου να παρουσιάζεται με μια σειρά φαινοτύπων, σε ένα φάσμα από σύνδρομο έως μη σύνδρομο (288). Διερευνώντας τις κληρονομήσιμες νόσους της θωρακικής αορτής, οι Milewicz *et al.* προσδιόρισαν 13 κοινούς τύπους που σχετίζονται με το οικογενές ΑΑΘΑ συμπεριλαμβανομένων των *FBN-1* (σύνδρομο Marfan), *TGFBR1* και 2 (σύνδρομο Loeys – Dietz), *MYH11* και *ACTA2* (288–292). Η υψηλή συχνότητα των μεταλλάξεων *ACTA2* στο 15-20% των περιπτώσεων οικογενούς ΑΑΘΑ υποδηλώνει ότι πρέπει να πραγματοποιείται διαγνωστική αλληλουχία αυτού του γονιδίου σε ασθενείς με ΑΑΘΑ με οικογενειακό ιστορικό ανευρυσματικής νόσου (292).

Εκτός από το οικογενές ΑΑΘΑ, έχουν γίνει προσπάθειες για τον εντοπισμό υποκείμενων γενετικών παραλλαγών που προδιαθέτουν σε συνδρομική μορφή

ανευρύσματος αορτής και διαχωρισμού (STAAD). Τρεις στρατηγικές έχουν σαφείς προσεγγίσεις για τη διερεύνηση γενετικών χαρακτηριστικών στο STAAD. Πρώτον, καθώς η τεχνολογία βελτιώνεται, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη διαφορική έκφραση πολλαπλών γενετικών τόπων στο ΑΑΘΑ και σε φυσιολογικές συνθήκες χρησιμοποιώντας GWAS ή μικροσυστοιχίες για τον εντοπισμό νέων γονιδίων που εμπλέκονται στο σχηματισμό ανευρύσματος (293–295). Πολλά από τα γονίδια που ταυτοποιήθηκαν με αυτόν τον τρόπο έχουν βρεθεί ότι εμπλέκονται σε μονοπάτια που είναι ήδη γνωστό ότι είναι σημαντικά για το σχηματισμό ανευρύσματος όπως η σηματοδότηση FBN-1, TGF-β ή η συστολή του τοιχώματος της αορτής (296,297). Δεύτερον, η γενετική προδιάθεση για STAAD έχει μελετηθεί εξετάζοντας τα παθολογικά μονοπάτια που σχετίζονται με ΑΑΘΑ σε μια προσπάθεια εύρεσης κοινής αιτιότητας. Η μελέτη της παθογένειας των συνδρόμων Marfan και Loeys – Dietz ανέδειξε τη σημασία της σηματοδότησης TGF-β στην εξέλιξη της νόσου της θωρακικής αορτής. Ο σχηματισμός ανευρύσματος στη συνέχεια βρέθηκε ότι σχετίζεται με αλλοιωμένη δέσμευση του συμπλέγματος TGF-β, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη απελευθέρωση του TGF-β και επακόλουθη ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού του TGF-β (298). Παρόλα αυτά, λίγες έρευνες καταδεικνύουν τη μελέτη των επιπέδων του TGF-β ως βιοδείκτη για το ΑΑΘΑ. Οι Suzuki *et al.* αναφέρουν ότι τα επίπεδα του κυκλοφορούντος TGF-β είναι αυξημένα σε ασθενείς με οξύ αορτικό διαχωρισμό και προτείνουν ότι ο TGF-β μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης σε αορτική νόσο εκτός Marfan (299). Η τελική προσέγγιση για τη μελέτη της γενετικής βάσης του STAAD συνίσταται στην αναζήτηση υποκείμενων γενετικών αιτιών για αλλαγές που είναι γνωστό ότι λαμβάνουν χώρα κατά το σχηματισμό ανευρύσματος, όπως η τροποποιημένη δομή και σύνθεση του αορτικού τοιχώματος. Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατη μετα-

ανάλυση 19 μελετών διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ των πολυμορφισμών της οικογένειας των μεταλλοπρωτεϊνών και της ανάπτυξης ανευρυσματικής νόσου της αορτής (300). Οι συγγραφείς βρήκαν θετικές συσχετίσεις με SNPs των MMP 2, 3 και 13 με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και MMP2 και 8 με ανεύρυσμα θωρακικής αορτής. Οι Li *et al.* κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι από τα δεδομένα αυτά μπορεί να προκύψουν νέοι βιοδείκτες για την πρόβλεψη του ανευρύσματος της αορτής. Ωστόσο, μέχρι σήμερα κανένας από αυτούς τους δείκτες δεν έχει επικυρωθεί κλινικά σε μεγάλους ανεξάρτητους πληθυσμούς.

Η ανάπτυξη ενός κλινικά χρήσιμου βιοδείκτη για το ΑΑΘΑ είναι πολύ δελεαστική για την πρόληψη των καταστροφικών συνεπειών της αορτικής διάτασης ή ρήξης. Ωστόσο, προς το παρόν εξακολουθούν να υπάρχουν λίγα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα οποιουδήποτε βιοδείκτη. Οι υπάρχοντες βιοδείκτες στην κλινική πράξη καθίστανται αναποτελεσματικοί λόγω της κακής θετικής προγνωστικής αξίας τους, πράγμα που σημαίνει ότι δεν μπορούν να διακρίνουν αξιόπιστα την ανευρυσματική νόσο από μια σειρά από συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως την αγγειακή νόσο, τη φλεγμονώδη νόσο ή τη θρομβοεμβολική νόσο.

Λόγω του ισχυρού προτύπου κληρονόμησης του ΑΑΘΑ, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στον εντοπισμό των υποκείμενων αιτιολογικών γενετικών θέσεων για το σχηματισμό ανευρύσματος. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα τόσο σε σποραδικά όσο και σε οικογενή ΑΑΘΑ έχουν εντοπίσει πολλά σημεία στα οποία διαφορετικοί παθολογικοί μηχανισμοί συμβάλουν στον σχηματισμό ανευρυσματικής νόσου. Τέτοιες μελέτες βοηθούν στην ευρύτερη κατανόηση των παθολογικών μηχανισμών του ΑΑΘΑ, επιβεβαιώνοντας συχνά αλλαγές που παρατηρούνται σε μικροσκοπικό ή μακροσκοπικό επίπεδο. Ωστόσο, καμία γενετική

παραλλαγή δεν έχει βρεθεί να έχει αρκετά ισχυρή συσχέτιση για να λειτουργήσει ως κλινικά χρήσιμος διαγνωστικός βιοδείκτης. Έχουν γίνει προσπάθειες να αναπτυχθεί ένας τέτοιος βιοδείκτης χρησιμοποιώντας ένα πάνελ με τις πιο συνηθισμένες παραλλαγές. Οι Wang *et al.* χρησιμοποίησαν μικροσυστοιχίες για τον έλεγχο παραλλαγών σε 29098 γονίδια που εκφράζονται διαφορετικά μεταξύ 36 ασθενών με ΑΑΘΑ και 25 μαρτύρων ελέγχου. Το RNA προήλθε από δείγματα περιφερικού αίματος. Ένα μοντέλο ταξινόμησης 41 γονιδίων αναπτύχθηκε για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ. Όταν αυτό το μοντέλο εφαρμόστηκε σε ένα σύνολο επικύρωσης 22 ασθενών με ΑΑΘΑ και 11 controls, μπόρεσε να προβλέψει το ΑΑΘΑ με ευαισθησία 72% και ειδικότητα 90%. Τα αποτελέσματα αυτά συνιστούν μια βελτίωση σε σχέση με τις πιο καθιερωμένες κλινικές δοκιμές όπως το D-Dimer ή την hs-CRP στη διάγνωση του ΑΑΘΑ, ιδιαίτερα όσον αφορά την ευαισθησία, καθώς η γονιδιακής έκφραση ήταν μοναδική για το ΑΑΘΑ και δεν έδειξε καμία σημαντική αλληλεπικάλυψη με την αθηροσκλήρωση ή τη στεφανιαία νόσο (301). Ωστόσο, τέτοιες δοκιμές δεν έχουν ακόμη υιοθετηθεί στην κλινική πράξη για δύο λόγους. Πρώτον, παρόλο που τέτοιες εξετάσεις μπορεί να είναι επωφελείς για τον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού ΑΑΘΑ, δεν είναι ακόμα αρκετά ακριβείς για να αντικαταστήσουν τις απεικονιστικές μελέτες ως gold standard διάγνωσης. Δεύτερον, προς το παρόν, η διενέργεια τέτοιων δοκιμών στις ποσότητες που απαιτούνται για τον αποτελεσματικό έλεγχο του ΑΑΘΑ είναι απαγορευτικά δαπανηρή.

Ένας περαιτέρω περιορισμός της χρήσης γενετικών βιοδεικτών για το ΑΑΘΑ έγκειται στην πιθανή αποσύνδεση μεταξύ των αλλαγών στο επίπεδο του γονιδιώματος και των μεταβολών που προκύπτουν στην έκφραση της πρωτεΐνης. Το ραγδαία διευρυνόμενο πεδίο της επιγενετικής επιδιώκει να εξηγήσει αυτήν την απόκλιση. Η επιγενετική αναφέρεται σε τροποποιήσεις στο γονιδίωμα που αλλάζουν

την γονιδιακή έκφραση χωρίς να αλλάζουν την αλληλουχία του DNA και περιλαμβάνουν μεθυλίωση DNA, τροποποιήσεις ιστονών και μη κωδικοποιητικό RNA (non-coding RNA) (302). Ο τρόπος με τον οποίο τα επιγενετικά φαινόμενα μεταβάλλουν την γονιδιακή έκφραση στην παθογένεση του ΑΑΘΑ αποτελεί ακόμη ένα αντικείμενο συνεχούς έρευνας. Αυτές οι τροποποιήσεις προσθέτουν ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας στη χρήση γενετικών βιοδεικτών για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ καθώς οι αλλαγές που παρατηρούνται σε γονιδιωματικό επίπεδο μπορεί να μην αντιστοιχούν σε αλλαγές στην κωδικοποιημένη πρωτεΐνη και αντίστροφα.

Οι προσπάθειες για τον εντοπισμό «υποπροϊόντων» της ανάπτυξης του ανευρύσματος όπως η αποικοδόμηση της ελαστίνης και η παρουσία παθολογικών θραυσμάτων φιμπριλίνης-1 είναι αρκετά υποσχόμενες, αλλά δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες (272,276). Ως εκ τούτου, δεν έχουμε τρόπο να καθορίσουμε τις διαγνωστικές τους δυνατότητες. Ωστόσο, ως γενική αρχή, η χρήση ενός βιοδείκτη που προκύπτει από τις μοναδικές αλλαγές στην αρχιτεκτονική των αγγείων που εμφανίζονται μετά την έναρξη του σχηματισμού ανευρύσματος είναι ιδιαίτερα ελκυστική ως προς την εξειδίκευσή του για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ. Τέτοια μόρια έχουν επίσης το πλεονέκτημα ότι μπορούν να παρακολουθούν την εξέλιξη της νόσου, κάτι που οι γενετικοί βιοδείκτες δεν μπορούν να κάνουν λόγω της σταθερής φύσης του γονιδιωματικού κώδικα.

Ο ιδανικός βιοδείκτης για το ΑΑΘΑ πρέπει να εμφανίζεται παρουσία διάτασης της αορτής πριν από το διαχωρισμό ή τη ρήξη. Πρέπει να είναι εύκολα ανιχνεύσιμος στο περιφερικό αίμα και η συγκέντρωσή του να αντικατοπτρίζει το βαθμό της διάτασης της αορτής, επιτρέποντας τη χρήση τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει

τέτοιος βιοδείκτης για το ΑΑΘΑ. Θεωρούμε ότι η περαιτέρω έρευνα σε δείκτες που σχετίζονται με τη μεταβολή του αορτικού τοιχώματος έχει τη μεγαλύτερη δυνατότητα ανάπτυξης κλινικά εφαρμοστέων βιοδεικτών για το ΑΑΘΑ. Μια τέτοια έρευνα διευκολύνεται από τη συγκέντρωση μεγάλου αριθμού δειγμάτων (τόσο από το τοίχωμα της αορτής όσο και το περιφερικό αίμα) με αντίστοιχα δεδομένα απεικόνισης. Για σπάνιες καταστάσεις όπως το ΑΑΘΑ, τέτοιες βιοτράπεζες μπορούν να δημιουργηθούν με την ανάπτυξη εθνικών ή διεθνών μητρώων με πολυκεντρική συλλογή και εισαγωγή δεδομένων.

Τα αυξημένα επίπεδα του D-dimer, ενός προϊόντος αποδομής ινώδους, αντιστοιχούν σε αύξηση της διαδικασίας πήξης και σε δευτερογενή ίνωδόλυση. Ως εκ τούτου, τα υψηλά επίπεδα D-dimer σε ασθενείς με ανεύρυσμα θα μπορούσαν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι τα κυκλοφορούντα D-dimer στα άτομα αυτά προέρχονται από την ενδοαυλική ινωδόλυση του θρόμβου (303). Μια πολύ πρόσφατη μελέτη επικύρωσε τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα του D-dimer για την πρόβλεψη του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (304). Με βάση αυτά τα στοιχεία, αποφασίσαμε να διερευνήσουμε τον ρόλο του ως βιοδείκτη για το ΑΑΘΑ. Ωστόσο, στη μελέτη μας δείξαμε ότι το D-dimer δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή διάγνωση του ΑΑΘΑ, καθώς το D-dimer παρουσίασε τη δυσμενέστερη συνολική διαγνωστική απόδοση (AUC=0,64). Είναι γνωστό ότι το D-dimer είναι ένας ευαίσθητος βιοδείκτης για θρομβοεμβολικά επεισόδια, αλλά στερείται ειδικότητας. Άλλες καταστάσεις εκτός από τη φλεβική θρόμβωση μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδά του στο αίμα, όπως η νεφρική ανεπάρκεια και η σήψη (305). Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί για το 46,2% των ασθενών με ΑΑΘΑ και για το 30% των ατόμων ελέγχου καταγράφηκαν επίπεδα D-dimer > 0,5 mg/L, παρόλο που δεν διαπιστώθηκε

πνευμονική θρομβοεμβολή στα άτομα αυτά. Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να διευκρινίσουμε ότι, δεδομένου ότι το D-dimer είναι εξαιρετικά ευαίσθητο, συνιστούμε να το χρησιμοποιούμε συχνά στα επείγοντα περιστατικά για τον εντοπισμό της ανάπτυξης θρόμβων στον αορτικό αυλό.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας (MMPs) συνθέτουν μια ευρεία οικογένεια ενδοπεπτιδασών που περιέχουν ψευδάργυρο και εξαρτώνται από το ασβέστιο και μπορούν να αποικοδομούν τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας μήτρας. Έχει καταγραφεί ότι οι MMPs έχουν ουσιαστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των ανευρυσμάτων και ως επακόλουθο έχουν προταθεί ως δείκτες στον ορό. Ασθενείς με ΑΑΘΑ, ΑΚΑ και σύνδρομο Marfan έχουν παρουσιάσει αυξημένη παραγωγή και δραστηριότητα της MMP-9 στην αορτή τους (110). Η έκφραση των MMPs μπορεί να ποικίλλει σε ασθενείς με ανεύρυσμα θωρακικής αορτής ανάλογα με τη θέση του ανευρύσματος (ανιούσα έναντι κατιούσας θωρακικής αορτής), την αιτιολογία (αθηροσκληρωτικό έναντι μη αθηροσκληρωτικού), το μέγεθος (με αυξανόμενες τιμές με τα μεγαλύτερα ανευρύσματα) και τον ρυθμό ανάπτυξης (τμήματα των ανευρυσμάτων με την ταχύτερη ανάπτυξη, όπως το πρόσθιο έναντι του οπίσθιου τοιχώματος) (306). Στα πλαίσια της στοχευμένης πρωτεομικής μας προσέγγισης διερευνήσαμε τα επίπεδα της MMP-9, αλλά δεν διαπιστώθηκε σημαντική επαγωγή της έκφρασής της στον ορό των ασθενών με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου ($p=0,0861$), καθώς και με την ομάδα των ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (CVD) (στεφανιαία νόσος, αρρυθμίες, υπέρταση και μυοκαρδιοπάθεια) και φυσιολογική διάμετρο αορτής ($p=0,1587$). Παρόλο που τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των MMPs στο ανεύρυσμα θωρακικής αορτής διευρύνονται συνεχώς, με βάση τα αποτελέσματά μας η MMP9 δεν φαίνεται χρήσιμη ως βιοδείκτης για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ.

Ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) είναι μια πρωτεΐνη που, σε μια ευρεία ποικιλία βιολογικών συστημάτων, είναι απαραίτητη για τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της ανάπτυξης. Ο TGFβ έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ωρίμαση και τη λειτουργία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (ΑΛΜΚ), καθώς και στην ανάπτυξη της αορτής. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο TGFβ είναι προστατευτικός νωρίς κατά τον σχηματισμό της αορτής, αλλά επιβλαβής σε μεταγενέστερα στάδια (134). Είναι ενδιαφέρον ότι έχει αποδειχθεί ότι η σηματοδότηση του TGFβ θα μπορούσε να έχει διμορφικές επιδράσεις στην ανάπτυξη του ΑΑΘΑ. Μια μελέτη σε ένα μοντέλο ποντικού του συνδρόμου Marfan έδειξε ότι η ανεπάρκεια της Ltbp-3 συνδέεται με μειωμένη σηματοδότηση TGFβ, λιγότερη βλάβη της αορτής και αυξημένη επιβίωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η σηματοδότηση του TGFβ εμπλέκεται στην εξέλιξη της αορτικής νόσου (307). Στον αορτικό ιστό ασθενών με οικογενή ΑΑΘΑ, σύνδρομο Marfan ή ασθενών που έχουν μεταλλάξεις σε TGFβ2, TGFβ3, TGFβR ή SMAD3 αναφέρθηκε αυξημένη σηματοδότηση TGFβ (110). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτή την παράδοξη αύξηση παραμένουν ακόμη άγνωστοι. Δεδομένα δείχνουν ότι η έλλειψη ή η απορρύθμιση της κανονικής σηματοδότησης TGFβ έχει ως αποτέλεσμα μια αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής TGFβ, η οποία, μέσω μιας μη κανονικής οδού, μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη της αορτής και ανάπτυξη νόσου (139). Στη μελέτη μας, τα αρχικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση της πρωτεΐνης TGFβ1 ως δυνητικού βιοδείκτη για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ ήταν ελπιδοφόρα, καθώς τα επίπεδα του TGFβ1 ήταν σημαντικά αυξημένα στον ορό των ασθενών με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με τον ορό των ατόμων ελέγχου ($p=0,0013$). Επιπλέον, η διαγνωστική ακρίβεια της εν λόγω δοκιμασίας ήταν ικανοποιητική, με την AUC να είναι μεγαλύτερη από 0,5

(AUC=0,76). Ωστόσο, όταν πραγματοποιήσαμε την ανάλυση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και φυσιολογική διάμετρο αορτής, δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα ($p=0,0640$). Έτσι, μπορούμε να προτείνουμε ότι ο TGB1 θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός πολύτιμος βιοδείκτης για την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, αλλά δεν μπορεί να λειτουργήσει ως ειδική κλινική εξέταση για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ.

Αν και τα μοριακά βιολογικά χαρακτηριστικά των ανευρυσμάτων της αορτής ποικίλλουν ανάλογα με την περιοχή της αορτής που έχει προσβληθεί και το προφίλ κινδύνου του ασθενούς, ένα σημαντικό παθογενετικό χαρακτηριστικό είναι η φλεγμονή. Η φλεγμονή συμβάλλει στην εμφάνιση και την παθοφυσιολογία της αορτικής νόσου μέσω τοπικών χρόνιων φλεγμονών που προκαλούν εκφύλιση της αορτής (86). Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η φλεγμονή αποτελεί βασικό στοιχείο στο ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, αλλά υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία που υποστηρίζουν τον ρόλο της φλεγμονής στην εξέλιξη του ανευρύσματος θωρακικής αορτής (308,309). Ωστόσο, διαφορετικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. Τ-κύτταρα, μακροφάγα) έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ανευρύσματος θωρακικής αορτής και αναφέρεται ότι ενεργοποιούνται διάφορα σχετικά φλεγμονώδη μονοπάτια (310,311).

Πειράματα σε ασθενείς με ΑΚΑ ανέφεραν αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών στην κυκλοφορία, όπως η ιντερλευκίνη 1 και 6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF α) (306). Μια πρόσφατη μελέτη στον κινεζικό πληθυσμό Han έδειξε ότι ο πολυμορφισμός c.857C/T του υποκινητή του TNF α συσχετίστηκε με την ευαισθησία στην εξέλιξη της νόσου και ο γονότυπος CC συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση του TNF α σε ασθενείς με διαχωρισμό της θωρακικής αορτής

(312). Η μελέτη μας έδειξε ότι η έκφραση του TNFα ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΑΑΘΑ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,0001$), καθώς και με την ομάδα CVD ($p < 0,0001$). Ωστόσο, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η συνολική διαγνωστική του απόδοση δεν ήταν εξαιρετική, με $AUC = 0,69$. Επιπλέον, σε σύγκριση με την ομάδα CVD η σημαντικότητα επιτεύχθηκε μόνο σε υψηλότερα εύρη παθολογικών διαμέτρων αορτής ($> 4,6$ cm).

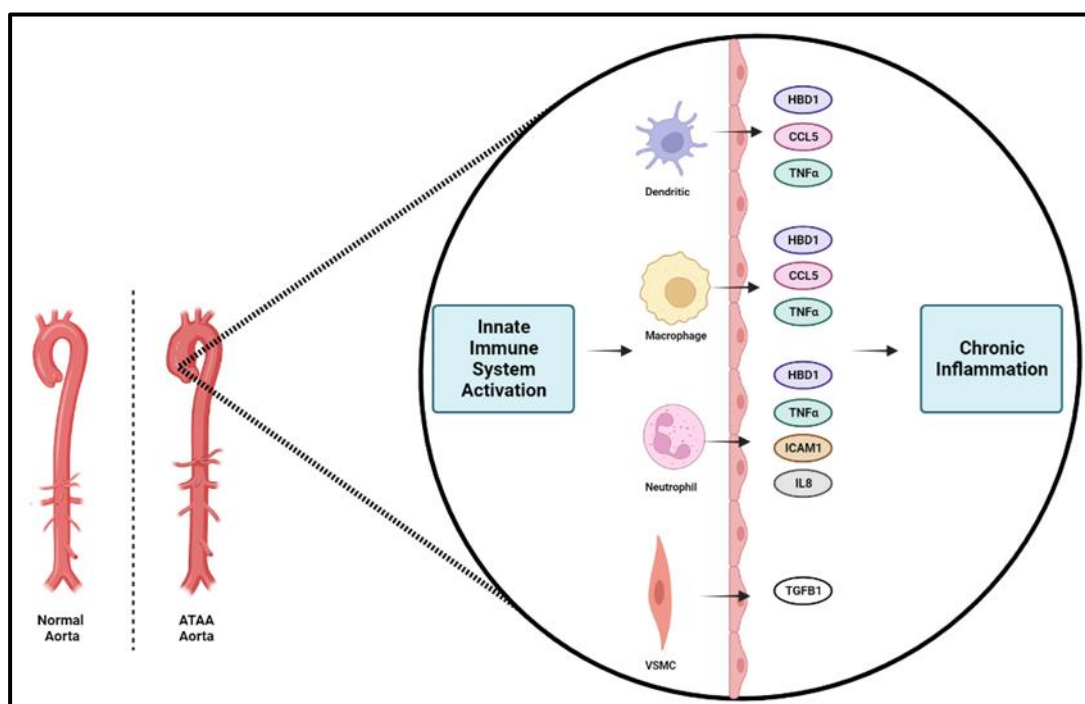
Μια ποικιλία χημειοκινών έχει αποδειχθεί ότι είναι αυξημένες σε ζωικά μοντέλα ανευρύσματος αορτής και σε βιοψίες ανευρύσματος αορτής στον άνθρωπο (313). Ο προσδέτης 5 της χημειοκίνης (μοτίβο C-C) (CCL5) είναι μία από τις χημειοκίνες που εντοπίζεται αυξημένη σε δείγματα ΑΚΑ (314). Ο CCL5 είναι ένας ισχυρός χημειοελκυστικός παράγοντας των μακροφάγων, των Τ-κυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων, τα οποία εκφράζουν τους υποδοχείς χημειοκινών με μοτίβο C-C (CCR) 1, 3 ή 5, οι οποίοι έχουν επίσης αναφερθεί ότι μεταβάλλονται σε περιπτώσει ΑΚΑ (315). Η παρούσα εργασία συνιστά την πρώτη μελέτη για την αξιολόγηση της έκφρασης του CCL5 στον ορό ασθενών με ΑΑΘΑ και η ανάλυσή μας φαίνεται ότι εντόπισε έναν ισχυρό νέο στόχο στην έρευνα για έναν αποτελεσματικό βιοδείκτη του ΑΑΘΑ. Το σημαντικότερο εύρημα είναι ότι τα επίπεδα CCL5 σε ασθενείς με ΑΑΘΑ ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των συμμετεχόντων που δεν έπασχαν από ΑΑΘΑ και η αορτή τους είχε φυσιολογική διάμετρο ($p < 0,0001$). Η σύγκριση με ασθενείς με άλλη καρδιαγγειακή νόσο (CVD ομάδα) αποκάλυψε ότι ο CCL5 είναι εξαιρετικά ειδικός για το ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής ($p < 0,0001$) και η συνολική διαγνωστική απόδοση θεωρήθηκε εξαιρετική με $AUC = 0,84$. Η πρότασή μας είναι ότι ο CCL5 μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική ως εργαλείο διάγνωσης, πρόβλεψης της εξέλιξης ή διαλογής για το ΑΑΘΑ.

Η ιντερλευκίνη 8 (IL8) συμπεριλήφθηκε επίσης στη μελέτη μας. Η κύρια βιολογική λειτουργία της χημειοκίνης IL8 αφορά τη χημειοταξία και την αποδιαταγή των ουδετερόφιλων και των λευκοκυττάρων και αναφέρεται ότι επάγει την κυτταρική έκφραση του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM1) (315). Το ICAM1, ένα μόριο που μοιάζει με ανοσοσφαιρίνη, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διασφάλιση της στρατολόγησης των φλεγμονωδών κυττάρων. Καταγράψαμε σαφώς ότι τόσο η έκφραση της IL8 όσο και του ICAM1 στον ορό ήταν σημαντικά αυξημένες στους ασθενείς με ΑΑΘΑ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,0001$). Είναι ενδιαφέρον ότι η αύξηση αυτή ήταν ακόμη σημαντική σε σύγκριση με τον ορό των ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (ομάδα CVD, $p < 0,0001$). Όταν αναλύθηκαν ως προς τη διαγνωστική τους ακρίβεια, και οι δύο αυτοί δυνητικοί βιοδείκτες παρουσίασαν ικανοποιητική απόδοση ($AUC = 0,70$ και $0,83$ για την IL8 και το ICAM1 αντίστοιχα). Δεδομένης της ποικιλίας των χημειοκινών που αυξάνονται σε περιπτώσεις ανευρυσμάτων της αορτής, φαίνεται πιθανό ότι οι πρωτεΐνες αυτές αλληλεπιδρούν για την προώθηση της διήθησης των φλεγμονωδών κυττάρων.

Επιπλέον, με βάση τη συνεπή παρουσία ανοσολογικών-φλεγμονωδών κυττάρων στους ιστούς της θωρακικής αορτής, ενδέχεται να υπάρχει κρίσιμος ρόλος τόσο για τα κύτταρα της έμφυτης, όσο και της προσαρμοστικής ανοσίας στην εξέλιξη των ΑΑΘΑ. Τα μικρά κατιονικά πεπτίδια γνωστά ως ανθρώπινες ντιφενσίνες είναι σημαντικά συστατικά του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Οι ντιφενσίνες εκφράζονται φυσιολογικά σε μια ποικιλία βλεννογόνων και επιθηλιακών κυττάρων στον άνθρωπο, εμφανίζουν ισχυρές μικροκτόνες ιδιότητες και μπορούν να ενεργοποιηθούν ως απάντηση σε φλεγμονώδη και μολυσματικά ερεθίσματα. Το σημαντικότερο αντιμικροβιακό πεπτίδιο στα ανθρώπινα επιθήλια, η ανθρώπινη β1 ντιφενσίνη (HBD1), εκφράζεται σταθερά στην πλειονότητα των ιστών και έχει

ανοσοτροποποιητική δράση, στρατολογώντας ανοσοποιητικά κύτταρα (316). Η μελέτη μας έδειξε ότι η έκφραση της HBD1 ήταν σημαντικά αυξημένη στον ορό των ασθενών με ΑΑΘΑ ($p < 0,0001$) και είχε εξαιρετική διαγνωστική ακρίβεια (AUC: 0,83). Εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αποκαλύπτει μια πιθανή λειτουργική δραστηριότητα της HBD1 στην ανάπτυξη του ΑΑΘΑ.

Η υπόθεσή μας είναι ότι η έκκριση της HBD1 θα μπορούσε να υποδηλώνει μακροχρόνια ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και επακόλουθη ανάπτυξη μιας χαμηλού βαθμού χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης (μια συνεχιζόμενη απόκριση οξείας φάσης που προκαλείται από κυτοκίνες), η οποία προκαλεί νόσο αντί για επιδιόρθωση, με αποτέλεσμα τη χρόνια φλεγμονή και την ανάπτυξη του ΑΑΘΑ (Εικόνα 23). Απαιτούνται περαιτέρω *in vivo* μελέτες σχετικά με αυτή την ενδιαφέρουσα πρωτεΐνη για την πλήρη κατανόηση του λειτουργικού της ρεπερτορίου και την αξιοποίηση των θεραπευτικών της δυνατοτήτων.



Εικόνα 23. Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μοντέλου για τον σχηματισμό ανευρύσματος ανιούσας θωρακικής αορτής (ΑΑΘΑ). Προτείνουμε ότι στο ΑΑΘΑ συμβαίνει μακροχρόνια ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της απελευθέρωσης των υπό εξέταση πρωτεϊνών (CCL5, HBD1, ICAM1, IL8, TNFα, TGFB1) από ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτή η ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα μια χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε νόσηση αντί για επιδιόρθωση, με αποτέλεσμα τη χρόνια φλεγμονή και την εξέλιξη του ΑΑΘΑ. CCL5: προσδέτης 5 της χημειοκίνης (μοτίβο C-C)- HBD1: β1 ντιφενσίνη- ICAM1: ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1- IL8: ιντερλευκίνη 8- TNFα: παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα- TGFB1: μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β1.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, πρόκειται για μια μελέτη μη χειρουργημένων ατόμων. Είναι απαραίτητο να διεξαχθεί μια μεγάλης κλίμακας, πολυκεντρική μελέτη για την περαιτέρω επαλήθευση των ευρημάτων. Επιπλέον, θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι το μέγεθος της αορτής διαφέρει μεταξύ των ατόμων ανάλογα με το σωματικό μέγεθος, την ηλικία και το φύλο, επομένως μια πιο λεπτομερής διαλογή των ασθενών θα μπορούσε να δώσει περαιτέρω στοιχεία για τη διάγνωση του ΑΑΘΑ. Ακόμη, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι η ομάδα της οποίας η διάμετρος της αορτής ήταν $>5,0$ cm είχε μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων (N=9) σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες ασθενών. Τέλος, δεδομένου ότι δεν πραγματοποιήθηκε διαδικασία παρακολούθησης, η μελέτη μας δεν μπορεί να προσδιορίσει άμεσα εάν η περαιτέρω αύξηση της έκφρασης αυτών των δεικτών θα μπορούσε να συμβάλει σε μεγαλύτερο κίνδυνο οξέων αορτικών συνδρόμων και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΑΑΘΑ. Παρ' όλα αυτά, αποκαλύψαμε σημαντικές

υποψήφιες πρωτεΐνες που θα μπορούσαν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για τη διάγνωση της νόσου της ανιούσας θωρακικής αορτής.

5. Συμπεράσματα

Η έγκαιρη διάγνωση ασθενών που κινδυνεύουν να εμφανίσουν ένα κλινικά σιωπηλό ΑΑΘΑ είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την αποφυγή θνησιμότητας που σχετίζεται με την αορτή. Παρουσιάσαμε μια πρωτότυπη στοχευμένη σύγκριση πρωτεωμικών προφίλ από τον ορό ατόμων με φυσιολογική διάμετρο ανιούσας θωρακικής αορτής και ασθενών με ανευρυσματική ανάπτυξη ανιούσας θωρακικής αορτής. Προτείνουμε τη διενέργεια ανίχνευσης των επιπέδων των CCL5, HBD1 και ICAM1 στον ορό ως μια απλή και χρήσιμη μέθοδο για τον εντοπισμό της νόσου της θωρακικής αορτής. Παρότι δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία σχετικά με τη φλεγμονώδη νόσο της θωρακικής αορτής και ο μηχανισμός παθογένειας του ανευρύσματος της ανιούσας αορτής δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, προτείναμε μια οδό που περιλαμβάνει τη μακροχρόνια ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και την επακόλουθη ανάπτυξη μιας χαμηλού βαθμού χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης για την εξέλιξη του ΑΑΘΑ. Η κατανόηση των μηχανισμών και της παθοφυσιολογίας του ΑΑΘΑ θα μπορούσε να προσφέρει δυνατότητες για την ανάπτυξη τυποποιημένων μεθόδων παρατήρησης στον ορό, για την έγκαιρη διάγνωση αυτής της σιωπηλής, αλλά θανατηφόρας νόσου.

Περίληψη

Οι παθήσεις της θωρακικής αορτής αποτελούν σημαντικότατο κεφάλαιο των καρδιαγγειακών νόσων, δεδομένου ότι μέχρι και σήμερα συνοδεύονται από υψηλή θνητότητα. Συγκεκριμένα, ο διαχωρισμός του τοιχώματος της θωρακικής αορτής ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, στο έδαφος της ανευρυσματοειδούς διάτασης, είναι μια άκρως επείγουσα και πολλές φορές μοιραία για τον ασθενή, χειρουργική πάθηση. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην χειρουργική αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής, με ελαχιστοποίηση των ποσοστών επιπλοκής και νοσοκομειακής θνητότητας. Σε επίπεδο φαρμακευτικής αγωγής δεν έχει βρεθεί ακόμη κάποια θεραπεία που να περιορίζει την ανάπτυξη ανευρυσμάτων στην ανιούσα θωρακική αορτή ασθενών με ποικίλους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου, αλλά δεν έχει ακόμη βρεθεί και αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία που να υποστρέφει πλήρως την αύξηση της διαμέτρου του ανευρύσματος, όταν αυτό διαγνωστεί σε αρχικό στάδιο.

Παρά τη σημαντική πρόοδο στη χειρουργική αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής, μικρή πρόοδος έχει σημειωθεί προς την κατεύθυνση της διαλεύκανσης των μοριακών μηχανισμών που ευθύνονται για την ανάπτυξη των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής. Βέβαια, αξίζει να αναφερθεί ότι το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει έντονα προσανατολιστεί στην μελέτη των μηχανισμών που σχετίζονται με τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής. Εντούτοις, είναι γνωστό ότι η θωρακική αορτή και τα ανευρύσματα αυτής αποτελούν μία κατ' ουσία εντελώς διαφορετική νόσο από τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής, γεγονός που οφείλεται κυρίως στις θεμελιώδεις δομικές και ιστολογικές διαφορές ανάμεσα στη θωρακική και την κοιλιακή αορτή. Έτσι, πιθανή προσπάθεια τα ανευρύσματα της ανιούσης θωρακικής αορτής να εξηγηθούν μέσω των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που έχουν βρεθεί για τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής, δεν μπορεί να προσφέρει αξιόπιστα αποτελέσματα.

Αναμφίβολα, καθυστερημένη διάγνωση του ανευρύσματος ανιούσης θωρακικής αορτής μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή. Η συντριπτική πλειοψηφία των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής διαδράμουν υποκλινικά. Η διάγνωση των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής και των συμβαμάτων τους

γίνεται με μεγαλύτερη συχνότητα τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως λόγω των αυξημένων απεικονιστικών εξετάσεων που γίνονται για πολλούς λόγους. Έτσι, είναι αλήθεια ότι στις μέρες μας η διάγνωση των ανευρυσμάτων γίνεται κατά κανόνα τυχαία, από απεικονιστικές εξετάσεις που γίνονται για άλλους λόγους και ως φυσικό επακόλουθο της σπάνιας συμπτωματολογίας των εν λόγω ανευρυσμάτων. Παράλληλα, πέραν των απεικονιστικών μεθόδων διάγνωσης, δεν έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα ενδεδειγμένες βιοχημικές εξετάσεις που να μπορούν να θέσουν την υποψία, πολλώ μάλλον τη διάγνωση των ανευρυσμάτων ανιούσης θωρακικής αορτής.

Γίνεται, λοιπόν, πλήρως κατανοητή η ανάγκη διερεύνησης των μοριακών μηχανισμών που συντελούν στη δημιουργία ανευρυσμάτων σ' αυτό το ιδιαίτερο τμήμα της θωρακικής αορτής. Τα ανωτέρω δεδομένα τονίζουν την αναγκαιότητα για διενέργεια μελετών για την εις βάθος κατανόηση της συγκεκριμένης νόσου. Στο πλαίσιο θα αυτό, θα ανοιχτούν νέοι ορίζοντες για την ανάπτυξη εύκολων, αξιόπιστων και μη επεμβατικών δοκιμασιών και μοριακών δεικτών για την έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση των ανευρυσμάτων αυτών.

Σκοπός της παρούσης διδακτορικής διατριβής ήταν η μελέτη και ο εντοπισμός βιοδεικτών που να σχετίζονται ισχυρά, τόσο στατιστικά, όσο και παθολογικά, με την διάγνωση υποκλινικού ανευρύσματος ανιούσης θωρακικής αορτής. Για το σκοπό αυτό μελετήθηκε ορός ασθενών με νεοδιαγνωσθέν-πιστοποιημένο μέσω διαφόρων εξετάσεων- ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής και τα ευρήματα από τον ορό αυτών συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα ασθενών με φυσιολογική διάμετρο ανιούσης θωρακικής αορτής. Τα επίπεδα των βιοδεικτών στον ορό συσχετίστηκαν με τα φυσιολογικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Στη μελέτη αυτή, 52 ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη διάμετρο της ανιούσας αορτής τους: 4,0-4,5 cm (N=23), 4,6-5,0 cm (N=20) και >5,0 cm (N=9). Συνολικά 30 άτομα ελέγχου ήταν πληθυσμοί που αντιστοιχούσαν σε περιπτώσεις χωρίς γνωστά ή ορατά συμπτώματα που σχετίζονταν με ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής και δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής. Πριν από την έναρξη της μελέτης μας, όλοι οι ασθενείς παρείχαν ιατρικό ιστορικό και υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση. Η διάγνωση

επιβεβαιώθηκε με υπερηχοκαρδιογραφία και αξονική τομογραφία (CT). Διεξήχθη στοχευμένη πρωτεωμική ανάλυση για τον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών για τη διάγνωση της ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής.

Η στατιστική ανάλυση Kruskal-Wallis αποκάλυψε ότι οι εκφράσεις των α) CCL5 (προσδέτης 5 της χημειοκίνης (μοτίβο C-C)), β) HBD1 (β1 ντιφενσίνης), γ) ICAM1 (ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1), δ) IL8 (ιντερλευκίνη 8), ε) TNFα (παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα) και TGFβ1 (μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β1) είναι σημαντικά αυξημένες στους ασθενείς με ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου με φυσιολογική διάμετρο αορτής ($p < 0,0001$). Η ανάλυση χαρακτηριστικών δέκτη-λειτουργίας έδειξε ότι οι τιμές της περιοχής κάτω από την καμπύλη για την CCL5 (0,84), την HBD1 (0,83) και την ICAM1 (0,83) ήταν ανώτερες από εκείνες των άλλων πρωτεϊνών που αναλύθηκαν.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε ότι οι CCL5, HBD1 και ICAM1 είναι πολύ υποσχόμενοι βιοδείκτες με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα που θα μπορούσαν να είναι χρήσιμοι στη διαστρωμάτωση του κινδύνου για την ανάπτυξη ανευρύσματος ανιούσης θωρακικής αορτής. Αυτοί οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης ανευρύσματος ανιούσης θωρακικής αορτής. Η μελέτη μας είναι πολύ ενθαρρυντική- ωστόσο, θεωρείται αναγκαίο να διεξαχθούν περαιτέρω εμπειριστωμένες μελέτες για τη διερεύνηση του ρόλου αυτών των βιοδεικτών στην παθογένεια του ανευρύσματος ανιούσης θωρακικής αορτής.

Abstract

Thoracic aortic aneurysms (TAA) often go undetected to the point where they strike brutally and cause terrible consequences. Aortic dissection and rupture account for 2%-7% of all sudden cardiac fatalities in the general population, which represents a significant mortality load. Up to 22% of patients who experience acute aortic events are pronounced dead before reaching the hospital. It is estimated that in the United States alone, aortic diseases account for about 13,000 deaths annually and act as a contributing factor in more than 16,415 deaths making them the 17th most common cause of mortality in people older than 50 years. Moreover, many thoracic aortic-related sudden deaths can be misdiagnosed as myocardial infarction. As such, it is possible that these data significantly underestimate the true burden of aortic diseases in the population. This evidence highlights the significance of timely detection of TAA since it is rampant but asymptomatic, hence termed “silent killer”.

TAA can be categorized as either heritable or degenerative from an etiologic perspective. Less than 30% of all TAA cases are genetically triggered, whereas more than 70% are degenerative. Mutations in genes encoding proteins such as Smooth Muscle (SM) contractile proteins, Extracellular Matrix (ECM) proteins and proteins involved in Transforming Growth Factor beta (TGF- β) signaling are the main causes of genetically triggered TAA. Sporadic TAA are primarily linked to risk factors such as age, male sex, smoking and hypertension. In the context of aneurysmal diseases of the thoracic aorta, ascending (ATAA) and descending (DTAA) aneurysms behave as two distinct types of disorders. This could be explained due to the different embryologic origins of ascending and descending aortic vascular smooth muscle cells

(VSMCs), which are in charge of secreting many of the proteolytic factors associated with aneurysm formation, including matrix metalloproteinase (MMP) and plasmin.

Currently, the diagnosis of ATAA is largely based on imaging tests (echocardiography, computed tomography and magnetic resonance imaging), which are frequently performed for unrelated purposes; therefore the aneurysm is found by accident. However, ATAA in patients who are not subjected to those imaging studies remains undetected and complications, such as aortic dissection and rupture, might occur. There are no effective preventive strategies for TAA, thus, early detection, surveillance and treatment are critical to improving outcomes.

The development of biomarkers that could be helpful in identifying individuals with thoracic aortic illness are investigated. However, to date, the majority of biomarkers are mostly successful in identifying aortic disease after an aortic dissection or rupture has taken place. Hence, in order to improve clinical care and outcomes for this fatal disease it is essential to establish new ways to help in the identification of people at risk of currently having or developing a thoracic aneurysm. Using a targeted proteomic approach, we sought to investigate the effect of the formation of an ascending thoracic aortic aneurysm on the proteomic profile in the serum of patients identified with ATAA in an effort to develop potential biomarkers for the detection of ATAA.

In this study, 52 patients were divided into three groups depending on their ascending aorta diameter: 4.0-4.5 cm (N=23), 4.6-5.0 cm (N=20), and >5.0 cm (N=9). A total of 30 controls were in-house populations ethnically matched to cases without known or visible ATAA-related symptoms and had no ATAA familial history. Before the debut of our study, all patients provided medical history and underwent physical

examination. Diagnosis was confirmed by echocardiography and angio-computed tomography (CT) scans. Targeted-proteomic analysis was conducted to identify possible biomarkers for the diagnosis of ATAA.

Kruskal-Wallis test revealed that C-C motif chemokine ligand 5 (CCL5), defensin beta 1 (HBD1), intracellular adhesion molecule- 1 (ICAM1), interleukin-8 (IL8), tumor necrosis factor alpha (TNF α) and transforming growth factor-beta 1 (TGFB1) expressions are significantly increased in ATAA patients in comparison to control subjects with physiological aorta diameter ($p < 0.0001$). The receiver-operating characteristic analysis showed that the area under the curve values for CCL5 (0.84), HBD1 (0.83) and ICAM1 (0.83) were superior to that of the other analyzed proteins.

CCL5, HBD1 and ICAM1 are very promising biomarkers with satisfying sensitivity and specificity that could be helpful in stratifying risk for the development of ATAA. These biomarkers may assist in the diagnosis and follow-up of patients at risk of developing ATAA. This retrospective study is very encouraging; yet further in-depth studies may be worthwhile to investigate the role of these biomarkers in the pathogenesis of ATAA.

Βιβλιογραφία

1. Soutis M. Ancient Greek terminology in pediatric surgery: about the word meaning. *J Pediatr Surg*. 2006 Jul;41(7):1302–8.
2. Rizzo JA, Coady MA, Elefteriades JA. Interpreting data on thoracic aortic aneurysms. Statistical issues. *Cardiol Clin*. 1999 Nov;17(4):797–805, x.
3. Coady MA, Rizzo JA, Elefteriades JA. Developing surgical intervention criteria for thoracic aortic aneurysms. *Cardiol Clin*. 1999 Nov;17(4):827–39.
4. Coady MA, Rizzo JA, Elefteriades JA. Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. *Cardiol Clin*. 1999 Nov;17(4):637–57.
5. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin*. 1999 Nov;17(4):615–35; vii.
6. Elefteriades JA. Controversies in diseases of the aorta. Preface. *Cardiol Clin*. 2010 May;28(2):xvii.
7. Iliopoulos DC, Deveja RP, Kritharis EP, Perrea D, Sionis GD, Toutouzas K, et al. Regional and directional variations in the mechanical properties of ascending thoracic aortic aneurysms. *Med Eng Phys*. 2009 Jan;31(1):1–9.
8. White HJ, Bordes SJ, Borger J. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Aorta. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537319/>
9. Wenceslau CF, McCarthy CG, Earley S, England SK, Filosa JA, Goulopoulou S, et al. Guidelines for the measurement of vascular function and structure in isolated arteries and veins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Jul 1;321(1):H77–111.
10. Sabiston Textbook of Surgery, 21st Edition - 9780323640626 [Internet]. [cited 2022 Dec 17]. Available from: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323640626?role=student&CT=GR>
11. Shahoud JS, Miao JH, Bolla SR. Anatomy, Thorax, Heart Aorta. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538140/>
12. Iliopoulos DC, Sokolis DP. Ascending aorta mechanics in bicuspid aortopathy: controversy or fact? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021 Sep;29(7):592–604.
13. Tran CT, Wu CY, Bordes SJ, Lui F. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Abdominal Aorta. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525964/>

14. Bailey IB, Shaydakov ME, Shaw PM. Abdominal Aorta Aneurysm Repair. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430752/>
15. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res.* 1995 Jul;59(1):17–22.
16. Schlatmann TJ, Becker AE. Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. *Am J Cardiol.* 1977 Jan;39(1):21–6.
17. Dingemans KP, Jansen N, Becker AE. Ultrastructure of the normal human aortic media. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1981;392(2):199–216.
18. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, Becker AE. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec.* 2000 Jan 1;258(1):1–14.
19. Chow MJ, Mondonedo JR, Johnson VM, Zhang Y. Progressive structural and biomechanical changes in elastin degraded aorta. *Biomech Model Mechanobiol.* 2013 Apr;12(2):361–72.
20. Thompson JE. Early history of aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery.* 1998 Oct 1;28(4):746–52.
21. Cooley DA. Aortic aneurysm operations: past, present, and future. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jun;67(6):1959–62; discussion 1979-1980.
22. Cooley DA. The history of surgery of the thoracic aorta. *Cardiol Clin.* 1999 Nov;17(4):609–13.
23. Sennertus D. Cap. 42, *Op Omn Lib.* 5:306-315, 1650.
24. J. P. Maunoir. *Mémoires Physiologiques Et Pratiques sur l'Anévrisme Et la Ligature des Artères.* A Geneve : chez J.J. Paschoud, An X 1802.
25. Dissecting aneurysms / by T. Shennan. [Internet]. Wellcome Collection. [cited 2022 Dec 17]. Available from: <https://wellcomecollection.org/works/ws837m2j>
26. Gurin D , Bulmer JW , Derby R. Dissecting aneurysm of the aorta: diagnosis and operative relief of acute arterial obstruction due to this cause. *N Y Staate J Med* 1935; 35: 1200.
27. Abbott OA. Clinical experiences with the application of polythene cellophane upon the aneurysms of the thoracic vessels. *J Thorac Surg.* 1949 Aug;18(4):435–61.
28. DeBakey ME, Crawford ES, Garrett HE, Beall AC, Howell JF. Surgical considerations in the treatment of aneurysms of the thoraco-abdominal aorta. *Ann Surg.* 1965 Oct;162(4):650–62.

29. Cooley DA, Creech O, De Bakey ME. Surgical treatment of dissecting aneurysm. *J Am Med Assoc.* 1956 Dec 29;162(18):1654–7.
30. Cohen J, Graver L michael. The ruptured abdominal aortic aneurysm of Albert Einstein. *Surgery, gynecology & obstetrics.* 1990 Jun 1;170:455–8.
31. Chandler JJ. The Einstein sign: the clinical picture of acute cholecystitis caused by ruptured abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 1984 Jun 7;310(23):1538.
32. Lam CR, Aram HH. Resection of the Descending Thoracic Aorta for Aneurysm: A Report of the Use of a Homograft in a Case and an Experimental Study. *Ann Surg.* 1951 Oct;134(4):743–52.
33. De Bakey ME, Cooley DA. Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft. *J Am Med Assoc.* 1953 Jun 20;152(8):673–6.
34. Etheredge SN, Yee J, Smith JV, Schonberger S, Goldman MJ. Successful resection of a large aneurysm of the upper abdominal aorta and replacement with homograft. *Surgery.* 1955 Dec;38(6):1071–81.
35. Cooley DA, De Bakey ME. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass. *J Am Med Assoc.* 1956 Nov 17;162(12):1158–9.
36. De Bakey ME, Cooley DA, Crawford ES, Morris GC. Clinical application of a new flexible knitted dacron arterial substitute. *AMA Arch Surg.* 1958 Nov;77(5):713–24.
37. Crawford ES, Schuessler JS. Thoracoabdominal and abdominal aortic aneurysms involving celiac, superior mesenteric, and renal arteries. *World J Surg.* 1980 Nov;4(6):643–51.
38. Crawford ES, Crawford JL, Stowe CL, Safi HJ. Total aortic replacement for chronic aortic dissection occurring in patients with and without Marfan’s syndrome. *Ann Surg.* 1984 Mar;199(3):358–62.
39. Crawford ES, Coselli JS, Svensson LG, Safi HJ, Hess KR. Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. *Ann Surg.* 1990 May;211(5):521–37.
40. Svensson LG, Shahian DM, Davis FG, Entrup MH, Kimmel WA, McGrath DM, et al. Replacement of entire aorta from aortic valve to bifurcation during one operation. *Ann Thorac Surg.* 1994 Oct;58(4):1164–6.
41. Faiza Z, Sharman T. Thoracic Aorta Aneurysm. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554567/>
42. Joseph B Zwischenberger. Atlas of Thoracic Surgical Techniques.
43. Lavall D, Schäfers HJ, Böhm M, Laufs U. Aneurysms of the Ascending Aorta. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Mar;109(13):227–33.

44. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*. 2006 Jan;92(1):137–42.
45. Thompson MM, Bell PRF. Arterial aneurysms. *BMJ*. 2000 Apr 29;320(7243):1193–6.
46. Liapis CD, Gugulakis A, Misiakos E, Verikokos C, Dousaitou B, Sechas M. Surgical treatment of extracranial carotid aneurysms. *Int Angiol*. 1994 Dec;13(4):290–5.
47. Verikokos C, Avgerinos ED, Chatziioannou A, Katsargyris A, Klonaris C. Endovascular repair of a persistent sciatic artery aneurysm. *Vascular*. 2010;18(3):162–5.
48. Rivera PA, Dattilo JB. Pseudoaneurysm. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542244/>
49. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005 Feb 15;111(6):816–28.
50. Verikokos C, Karaolani G, Doulaptsis M, Kouvelos G, Kotzadimitriou A, Palla VV, et al. Giant popliteal artery aneurysm: case report and review of the literature. *Case Rep Vasc Med*. 2014;2014:780561.
51. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy’s playbook. *Curr Probl Cardiol*. 2008 May;33(5):203–77.
52. Kallianos KG, Burris NS. Imaging Thoracic Aortic Aneurysm. *Radiol Clin North Am*. 2020 Jul;58(4):721–31.
53. Ince H, Nienaber CA. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 Aug;4(8):418–27.
54. Soler R, Vallee A, Fabre D, Haulon S. [Thoracoabdominal aneurysms]. *Presse Med*. 2018 Feb;47(2):135–9.
55. Downey RT, Aron RA. Thoracic and Thoracoabdominal Aneurysms: Etiology, Epidemiology, and Natural History. *Anesthesiol Clin*. 2022 Dec;40(4):671–83.
56. Safi HJ, Winnerkvist A, Miller CC, Iliopoulos DC, Reardon MJ, Espada R, et al. Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg*. 1998 Oct;66(4):1204–9.
57. Safi HJ, Subramaniam MH, Miller CC, Coogan SM, Iliopoulos DC, Winnerkvist A, et al. Progress in the management of type I thoracoabdominal and descending thoracic aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1999 Sep;13(5):457–62.
58. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg*. 1993 Feb;17(2):357–68; discussion 368-370.
59. Cohn L. H. *Cardiac Surgery in The Adult-3rd Edition*. McGraw-Hill Companies, USA, 2008. p.1195-1221.

60. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 Feb 16;283(7):897–903.
61. Hirst AE, Johns VJ, Kime SW. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1958 Sep;37(3):217–79.
62. Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJ, Kittle CF. Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiol*. 1972 Aug;30(3):263–73.
63. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 1984 Mar 1;53(6):849–55.
64. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):628–35.
65. DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC, Howell J, Noon GP, et al. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery*. 1982 Dec;92(6):1118–34.
66. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg*. 1970 Sep;10(3):237–47.
67. Tran TP, Khoynezhad A. Current management of type B aortic dissection. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:53–63.
68. Golledge J, Norman P. Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm: Cause, response or common risk factors? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Jun;30(6):1075–7.
69. Wei L, Bu X, Wang X, Liu J, Ma A, Wang T. Global Burden of Aortic Aneurysm and Attributable Risk Factors from 1990 to 2017. *Glob Heart*. 2021 May 4;16(1):35.
70. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2;55(9):841–57.
71. Ando K, Kaneko N, Doi T, Aoshima M, Takahashi K. Prevalence and risk factors of aortic aneurysm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2014 Oct;6(10):1388–95.
72. Boczar KE, Cheung K, Boodhwani M, Beauchesne L, Dennie C, Nagpal S, et al. Sex Differences in Thoracic Aortic Aneurysm Growth. *Hypertension*. 2019 Jan;73(1):190–6.
73. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, Aboyans V, Yanna Song null, Harrell FE, et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014 Mar;9(1):171-180.e10.
74. Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2021 May;18(5):331–48.

75. Saeyeldin AA, Velasquez CA, Mahmood SUB, Brownstein AJ, Zafar MA, Ziganshin BA, et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the “silent killer” secrets. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jan;67(1):1–11.
76. Mehrabi Nasab E, Athari SS. The prevalence of thoracic aorta aneurysm as an important cardiovascular disease in the general population. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2022 Mar 23;17(1):51.
77. Boyd DP. GIBBON’S SURGERY OF THE CHEST (3rd ed). *CHEST*. 1976 Dec 1;70(6):15.
78. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ. Aortic dissection. *N Engl J Med*. 1987 Oct 22;317(17):1060–7.
79. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*. 1982 Dec;92(6):1103–8.
80. Clouse WD, Hallett JW, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998 Dec 9;280(22):1926–9.
81. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jan;73(1):17–27; discussion 27-28.
82. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2012 Aug;56(2):565–71.
83. Saliba E, Sia Y. The ascending aortic aneurysm: When to intervene? *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015 Jan 20;6:91–100.
84. Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg*. 2006 Oct;82(4):1400–5.
85. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):788–98.
86. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873–926.
87. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):e266-369.

88. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Mar;113(3):476–91; discussion 489-491.

89. Evangelista A, Maldonado G, Gruosso D, Teixido G, Rodríguez-Palomares J, Eagle K. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016(1):e201608.

90. Acosta S, Gottsäter A. Stable population-based incidence of acute type A and B aortic dissection. *Scand Cardiovasc J*. 2019 Oct;53(5):274–9.

91. Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg*. 1999 Apr;134(4):361–7.

92. Laukka D, Pan E, Fordell T, Alpay K, Rahi M, Hirvonen J, et al. Prevalence of thoracic aortic aneurysms and dilatations in patients with intracranial aneurysms. *J Vasc Surg*. 2019 Dec;70(6):1801–8.

93. Hoffjan S, Waldmüller S, Blankenfeldt W, Kötting J, Gehle P, Binner P, et al. Three novel mutations in the ACTA2 gene in German patients with thoracic aortic aneurysms and dissections. *Eur J Hum Genet*. 2011 May;19(5):520–4.

94. Douglas Mann, Douglas Zipes, Peter Libby, Robert Bonow. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2 Volume Set, 10e 1st Edition* - November 3, 2014.

95. Bossone E, Pluchinotta FR, Andreas M, Blanc P, Citro R, Limongelli G, et al. Aortitis. *Vascul Pharmacol*. 2016 May;80:1–10.

96. Tajima Y, Goto H, Ohara M, Hashimoto M, Akamatsu D, Shimizu T, et al. Oral Steroid Use and Abdominal Aortic Aneurysm Expansion - Positive Association. *Circ J*. 2017 Nov 24;81(12):1774–82.

97. Sokolis DP, Kritharis EP, Giagini AT, Lampropoulos KM, Papadodima SA, Iliopoulos DC. Biomechanical response of ascending thoracic aortic aneurysms: association with structural remodelling. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2012;15(3):231–48.

98. Chang JM, Lameen H, Skinner GC. Multiple large vessel aneurysmal formation in HIV-infected patients. *SA J Radiol*. 2017 Nov 14;21(2):1186.

99. Pillay B, Ramdial PK, Naidoo DP. HIV-associated large-vessel vasculopathy: a review of the current and emerging clinicopathological spectrum in vascular surgical practice. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(2):70–81.

100. Avdic T, Franzén S, Zarrouk M, Acosta S, Nilsson P, Gottsäter A, et al. Reduced Long-Term Risk of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection Among Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Observational Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 24;7(3):e007618.

101. Patel K, Zafar MA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Diabetes Mellitus: Is It Protective against Aneurysm? A Narrative Review. *Cardiology*. 2018;141(2):107–22.
102. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
103. Itoga NK, Rothenberg KA, Suarez P, Ho TV, Mell MW, Xu B, et al. Metformin prescription status and abdominal aortic aneurysm disease progression in the U.S. veteran population. *J Vasc Surg*. 2019 Mar;69(3):710-716.e3.
104. Chan KK, Rabkin SW. Increasing prevalence of hypertension among patients with thoracic aorta dissection: trends over eight decades--a structured meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014 Jul;27(7):907–17.
105. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, Hirsch AT, Isselbacher EM, Tsai TT, et al. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1911–8.
106. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D, Duncan ME, Cook-Mozaffari P. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979-1999. *Br J Surg*. 2005 Aug;92(8):968–75.
107. Best VA, Price JF, Fowkes FGR. Persistent increase in the incidence of abdominal aortic aneurysm in Scotland, 1981-2000. *Br J Surg*. 2003 Dec;90(12):1510–5.
108. Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol*. 1995 Nov;48(11):1289–98.
109. Reitsma JB, Pleumeekers HJ, Hoes AW, Kleijnen J, de Groot RM, Jacobs MJ, et al. Increasing incidence of aneurysms of the abdominal aorta in The Netherlands. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Nov;12(4):446–51.
110. Shen YH, LeMaire SA. Molecular pathogenesis of genetic and sporadic aortic aneurysms and dissections. *Curr Probl Surg*. 2017 Mar;54(3):95–155.
111. Jana S, Hu M, Shen M, Kassiri Z. Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm. *Exp Mol Med*. 2019 Dec 19;51(12):1–15.
112. Liu B, Granville DJ, Golledge J, Kassiri Z. Pathogenic mechanisms and the potential of drug therapies for aortic aneurysm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Mar 1;318(3):H652–70.
113. Dinesh NEH, Reinhardt DP. Inflammation in thoracic aortic aneurysms. *Herz*. 2019 Apr;44(2):138–46.

114. Shen M, Hu M, Fedak PWM, Oudit GY, Kassiri Z. Cell-Specific Functions of ADAM17 Regulate the Progression of Thoracic Aortic Aneurysm. *Circ Res*. 2018 Jul 20;123(3):372–88.
115. Dale MA, Ruhlman MK, Baxter BT. Inflammatory cell phenotypes in AAAs: their role and potential as targets for therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Aug;35(8):1746–55.
116. Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation*. 1992 Jan;85(1):205–11.
117. Li H, Bai S, Ao Q, Wang X, Tian X, Li X, et al. Modulation of Immune-Inflammatory Responses in Abdominal Aortic Aneurysm: Emerging Molecular Targets. *J Immunol Res*. 2018;2018:7213760.
118. Brophy CM, Reilly JM, Smith GJ, Tilson MD. The role of inflammation in nonspecific abdominal aortic aneurysm disease. *Ann Vasc Surg*. 1991 May;5(3):229–33.
119. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 May;26(5):987–94.
120. Mallat Z, Ait-Oufella H, Tedgui A. The Pathogenic Transforming Growth Factor- β Overdrive Hypothesis in Aortic Aneurysms and Dissections: A Mirage? *Circ Res*. 2017 May 26;120(11):1718–20.
121. Daugherty A, Chen Z, Sawada H, Rateri DL, Sheppard MB. Transforming Growth Factor- β in Thoracic Aortic Aneurysms: Good, Bad, or Irrelevant? *J Am Heart Assoc*. 2017 Jan 24;6(1):e005221.
122. Zilberberg L, Todorovic V, Dabovic B, Horiguchi M, Couroussé T, Sakai LY, et al. Specificity of latent TGF- β binding protein (LTBP) incorporation into matrix: role of fibrillins and fibronectin. *J Cell Physiol*. 2012 Dec;227(12):3828–36.
123. Takawale A, Sakamuri SSVP, Kassiri Z. Extracellular matrix communication and turnover in cardiac physiology and pathology. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):687–719.
124. Wang M, Zhao D, Spinetti G, Zhang J, Jiang LQ, Pintus G, et al. Matrix metalloproteinase 2 activation of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and TGF-beta1-type II receptor signaling within the aged arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jul;26(7):1503–9.
125. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev*. 2000 Jan 15;14(2):163–76.
126. Ge G, Greenspan DS. BMP1 controls TGFbeta1 activation via cleavage of latent TGFbeta-binding protein. *J Cell Biol*. 2006 Oct 9;175(1):111–20.
127. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991 Jul 25;352(6333):337–9.

128. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004 Aug;36(8):855–60.
129. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006 Apr 7;312(5770):117–21.
130. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003 Mar;33(3):407–11.
131. Ruddy JM, Jones JA, Stroud RE, Mukherjee R, Spinale FG, Ikonomidis JS. Differential effects of mechanical and biological stimuli on matrix metalloproteinase promoter activation in the thoracic aorta. *Circulation.* 2009 Sep 15;120(11 Suppl):S262–268.
132. Wang Y, Ait-Oufella H, Herbin O, Bonnin P, Ramkhalawon B, Taleb S, et al. TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. *J Clin Invest.* 2010 Feb;120(2):422–32.
133. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Nov 27;371(22):2061–71.
134. Cook JR, Clayton NP, Carta L, Galatioto J, Chiu E, Smaldone S, et al. Dimorphic effects of transforming growth factor- β signaling during aortic aneurysm progression in mice suggest a combinatorial therapy for Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Apr;35(4):911–7.
135. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, van Erp C, et al. Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science.* 2011 Apr 15;332(6027):358–61.
136. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2012 Jul 8;44(8):922–7.
137. Li W, Li Q, Jiao Y, Qin L, Ali R, Zhou J, et al. Tgfr2 disruption in postnatal smooth muscle impairs aortic wall homeostasis. *J Clin Invest.* 2014 Feb;124(2):755–67.
138. Wei H, Hu JH, Angelov SN, Fox K, Yan J, Enstrom R, et al. Aortopathy in a Mouse Model of Marfan Syndrome Is Not Mediated by Altered Transforming Growth Factor β Signaling. *J Am Heart Assoc.* 2017 24;6(1).
139. Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2012 Jul 8;44(8):916–21.
140. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 7;65(13):1324–36.

141. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005 Mar;37(3):275–81.
142. van de Laar IMBH, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JMA, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet.* 2011 Feb;43(2):121–6.
143. Teekakirikul P, Milewicz DM, Miller DT, Lacro RV, Regalado ES, Rosales AM, et al. Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations. *Am J Med Genet A.* 2013 Jan;161A(1):185–91.
144. Gallo EM, Loch DC, Habashi JP, Calderon JF, Chen Y, Bedja D, et al. Angiotensin II-dependent TGF- β signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis. *J Clin Invest.* 2014 Jan;124(1):448–60.
145. Tan CK, Tan EH, Luo B, Huang CL, Loo JS, Choong C, et al. SMAD3 deficiency promotes inflammatory aortic aneurysms in angiotensin II-infused mice via activation of iNOS. *J Am Heart Assoc.* 2013 Jun 19;2(3):e000269.
146. Zhang P, Hou S, Chen J, Zhang J, Lin F, Ju R, et al. Smad4 Deficiency in Smooth Muscle Cells Initiates the Formation of Aortic Aneurysm. *Circ Res.* 2016 Feb 5;118(3):388–99.
147. Dasouki M, Markova D, Garola R, Sasaki T, Charbonneau NL, Sakai LY, et al. Compound heterozygous mutations in fibulin-4 causing neonatal lethal pulmonary artery occlusion, aortic aneurysm, arachnodactyly, and mild cutis laxa. *Am J Med Genet A.* 2007 Nov 15;143A(22):2635–41.
148. Dawson JA, Choke E, Loftus IM, Cockerill GW, Thompson MM. A randomised placebo-controlled double-blind trial to evaluate lipid-lowering pharmacotherapy on proteolysis and inflammation in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jan;41(1):28–35.
149. Deery SE, O'Donnell TFX, Shean KE, Darling JD, Soden PA, Hughes K, et al. Racial disparities in outcomes after intact abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2018 Apr;67(4):1059–67.
150. Quintana RA, Taylor WR. Cellular Mechanisms of Aortic Aneurysm Formation. *Circ Res.* 2019 Feb 15;124(4):607–18.
151. López-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 1997 Mar;150(3):993–1007.
152. Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, Whittmore AD, Knox J, Libby P. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 1999 Jan 5;99(1):96–104.

153. Holmes DR, López-Candales A, Liao S, Thompson RW. Smooth muscle cell apoptosis and p53 expression in human abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci.* 1996 Nov 18;800:286–7.
154. Jia LX, Zhang WM, Zhang HJ, Li TT, Wang YL, Qin YW, et al. Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Pathol.* 2015 Jul;236(3):373–83.
155. Sinha I, Sinha-Hikim AP, Hannawa KK, Henke PK, Eagleton MJ, Stanley JC, et al. Mitochondrial-dependent apoptosis in experimental rodent abdominal aortic aneurysms. *Surgery.* 2005 Oct;138(4):806–11.
156. Wang YX, Martin-McNulty B, da Cunha V, Vincelette J, Lu X, Feng Q, et al. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting apoptosis and proteolysis. *Circulation.* 2005 May 3;111(17):2219–26.
157. Sun J, Sukhova GK, Yang M, Wolters PJ, MacFarlane LA, Libby P, et al. Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice. *J Clin Invest.* 2007 Nov;117(11):3359–68.
158. Zhang J, Chen H, Liu L, Sun J, Shi MA, Sukhova GK, et al. Chemokine (C-C motif) receptor 2 mediates mast cell migration to abdominal aortic aneurysm lesions in mice. *Cardiovasc Res.* 2012 Dec 1;96(3):543–51.
159. Shen YH, Zhang L, Ren P, Nguyen MT, Zou S, Wu D, et al. AKT2 confers protection against aortic aneurysms and dissections. *Circ Res.* 2013 Feb 15;112(4):618–32.
160. Wang W, Shen M, Fischer C, Basu R, Hazra S, Couvineau P, et al. Apelin protects against abdominal aortic aneurysm and the therapeutic role of neutral endopeptidase resistant apelin analogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Jun 25;116(26):13006–15.
161. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):692–702.
162. Peng H, Zhang K, Liu Z, Xu Q, You B, Li C, et al. VPO1 Modulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch by Activating Extracellular Signal-regulated Kinase 1/2 (ERK 1/2) in Abdominal Aortic Aneurysms. *J Am Heart Assoc.* 2018 Sep 4;7(17):e010069.
163. Salmon M, Johnston WF, Woo A, Pope NH, Su G, Upchurch GR, et al. KLF4 regulates abdominal aortic aneurysm morphology and deletion attenuates aneurysm formation. *Circulation.* 2013 Sep 10;128(11 Suppl 1):S163-174.
164. Mubarik A, Sharma S, Law MA. Bicuspid Aortic Valve. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534214/>
165. Panayotova R, Macnab A, Waterworth PD. A pilot project of familial screening in patients with bicuspid aortic valve disease. *J Heart Valve Dis.* 2013 Mar;22(2):150–5.

166. Sans-Coma V, Fernández B, Durán AC, Thiene G, Arqué JM, Muñoz-Chápuli R, et al. Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters. *Anat Rec*. 1996 Apr;244(4):490–8.
167. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Dec;102(6):830–6.
168. Lee JM, Yoshida M, Kim MS, Lee JH, Baek AR, Jang AS, et al. Involvement of Alveolar Epithelial Cell Necroptosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018 Aug;59(2):215–24.
169. Roos-Hesselink JW, Schölzel BE, Heijdra RJ, Spitaels SEC, Meijboom FJ, Boersma E, et al. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart*. 2003 Sep;89(9):1074–7.
170. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics*. 1998 Jan;101(1):E11.
171. Bolling SF, Iannettoni MD, Dick M, Rosenthal A, Bove EL. Shone's anomaly: operative results and late outcome. *Ann Thorac Surg*. 1990 Jun;49(6):887–93.
172. Saxena A, Ng EYK, Lim ST. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed Eng Online*. 2019 May 28;18(1):66.
173. Mather R. Multislice CT: 64 slices and beyond. *Radiol Manage*. 2005;27(3):46–8, 50–2.
174. Patil TA, Nierich A. Transesophageal echocardiography evaluation of the thoracic aorta. *Ann Card Anaesth*. 2016 Oct;19(Supplement):S44–55.
175. Vardhanabhuti V, Nicol E, Morgan-Hughes G, Roobottom CA, Roditi G, Hamilton MCK, et al. Recommendations for accurate CT diagnosis of suspected acute aortic syndrome (AAS)—on behalf of the British Society of Cardiovascular Imaging (BSCI)/British Society of Cardiovascular CT (BSCCT). *Br J Radiol*. 2016 May;89(1061):20150705.
176. Valente T, Sica G, Bocchini G, Romano F, Lassandro F, Rea G, et al. MDCT Imaging of Non-Traumatic Thoracic Aortic Emergencies and Its Impact on Diagnosis and Management—A Reappraisal. *Tomography*. 2022 Jan 13;8(1):200–28.
177. Ince H, Nienaber CA. Diagnosis and management of patients with aortic dissection. *Heart*. 2007 Feb;93(2):266–70.
178. Braverman AC. Medical management of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Mar;145(3 Suppl):S2-6.
179. Zhou N, Mampuya WM, Iliou MC. Is Exercise Blood Pressure Putting the Brake on Exercise Rehabilitation after Acute Type A Aortic Dissection Surgery? *J Clin Med*. 2022 May 23;11(10):2931.
180. Siordia JA. Beta-Blockers and Abdominal Aortic Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev*. 2021 Jul 20;17(4):e230421187502.

181. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994 May 12;330(19):1335–41.
182. Lindeman JH, Matsumura JS. Pharmacologic Management of Aneurysms. *Circulation Research.* 2019 Feb 15;124(4):631–46.
183. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med.* 2019 Jul;34(4):723–71.
184. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteraides JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 15;112(8):1240–5.
185. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;2013(1):CD004816.
186. Genoni M, Paul M, Jenni R, Graves K, Seifert B, Turina M. Chronic beta-blocker therapy improves outcome and reduces treatment costs in chronic type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 May;19(5):606–10.
187. Lu H, Rateri DL, Cassis LA, Daugherty A. The Role of the Renin-Angiotensin System in Aortic Aneurysmal Diseases. *Curr Hypertens Rep.* 2008 Apr;10(2):99–106.
188. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Oct 21;64(16):1725–39.
189. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms: are we there yet? *Circulation.* 2011 Sep 27;124(13):1469–76.
190. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 17;57(20):2037–114.
191. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2787–95.
192. Braverman AC. Acute aortic dissection: clinician update. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):184–8.
193. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation.* 2005 Dec 13;112(24):3802–13.
194. Eggebrecht H, Schmermund A, von Birgelen C, Naber CK, Bartel T, Wenzel RR, et al. Resistant hypertension in patients with chronic aortic dissection. *J Hum Hypertens.* 2005 Mar;19(3):227–31.

195. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, et al. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol.* 2012 Jan 1;109(1):122–7.
196. Leach SD, Toole AL, Stern H, DeNatale RW, Tilson MD. Effect of beta-adrenergic blockade on the growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg.* 1988 May;123(5):606–9.
197. Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2002 Jan;35(1):72–9.
198. Lindholt JS, Henneberg EW, Juul S, Fasting H. Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol.* 1999 Mar;18(1):52–7.
199. Baxter BT, Matsumura J, Curci JA, McBride R, Larson L, Blackwelder W, et al. Effect of Doxycycline on Aneurysm Growth Among Patients With Small Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2029–38.
200. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, Satta J, Surcel HM, Leinonen M, et al. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg.* 2001 Oct;34(4):606–10.
201. Vammen S, Lindholt JS, Ostergaard L, Fasting H, Henneberg EW. Randomized double-blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg.* 2001 Aug;88(8):1066–72.
202. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased growth rate of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2010 Jul;52(1):1–4.
203. Ferguson CD, Clancy P, Bourke B, Walker PJ, Dear A, Buckenham T, et al. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J.* 2010 Feb;159(2):307–13.
204. Gambarin FI, Favalli V, Serio A, Regazzi M, Pasotti M, Klersy C, et al. Rationale and design of a trial evaluating the effects of losartan vs. nebivolol vs. the association of both on the progression of aortic root dilation in Marfan syndrome with FBN1 gene mutations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009 Apr;10(4):354–62.
205. Monaghan K, Orelaru F, Naeem A, Ahmad RA, Wu X, Kim KM, et al. Should We Operate on Thoracic Aortic Aneurysm of 5–5.5cm in Bicuspid Aortic Valve Disease Patients? *Cardiol Cardiovasc Med.* 2021;5(6):651–62.
206. Preventza O, Le Huu A, Olive J, Cekmecelioglu D, Coselli JS. Endovascular repair of the ascending aorta: the last frontier. *Ann Cardiothorac Surg.* 2022 Jan;11(1):26–30.
207. Grewal A, Odonkor P, Ghoreishi M, Deshpande SP. Anesthetic Considerations in Endovascular Repair of the Ascending Aorta. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Oct;35(10):3085–97.

208. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, et al. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007 Sep 4;116(10):1120–7.
209. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC, McDermott M, Moneta G, Oka R, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2826–9.
210. Gelzins TA, Subramaniam K. Anesthesia for Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Anesthesia and Perioperative Care for Aortic Surgery*. 2010 Dec 8;301–27.
211. Goodney PP, Travis L, Lucas FL, Fillinger MF, Goodman DC, Cronenwett JL, et al. Survival Following Open Versus Endovascular Thoracic Aortic Aneurysm Repair In An Observational Study of The Medicare Population. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24):2661–9.
212. Milam AJ, Hung P, Bradley AS, Herrera-Quiroz D, Soh I, Ramakrishna H. Open Versus Endovascular Repair of Descending Thoracic Aneurysms: Analysis of Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [Internet]. 2022 Nov 23 [cited 2022 Dec 20]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077022008217>
213. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan;81(1):169–77.
214. Oladokun D, Patterson BO, Sobocinski J, Karthikesalingam A, Loftus I, Thompson MM, et al. Systematic Review of the Growth Rates and Influencing Factors in Thoracic Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 May;51(5):674–81.
215. Iliopoulos DC, Kritharis EP, Giagini AT, Papadodima SA, Sokolis DP. Ascending thoracic aortic aneurysms are associated with compositional remodeling and vessel stiffening but not weakening in age-matched subjects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jan;137(1):101–9.
216. Sayed A, Munir M, Bahbah EI. Aortic Dissection: A Review of the Pathophysiology, Management and Prospective Advances. *Curr Cardiol Rev*. 2021 Jul 20;17(4):e230421186875.
217. Thakkar D, Dake MD. Management of Type B Aortic Dissections: Treatment of Acute Dissections and Acute Complications from Chronic Dissections. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2018 Sep;21(3):124–30.
218. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 23;52(13):e1-142.

219. Rho JH, Bauman AJ, Boettger HG, Yen TF. A search for porphyrin biomarkers in Nonesuch Shale and extraterrestrial samples. *Space Life Sci.* 1973 Jan;4(1):69–77.
220. Order SE. Beneficial and detrimental effects of therapy on immunity in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977;2(3–4):377–80.
221. Mundkur BD. Evidence Excluding Mutations, Polysomy, and Polyploidy as Possible Causes of Non-Mendelian Segregations in *Saccharomyces*. *Annals of the Missouri Botanical Garden.* 1949;36(3):259–80.
222. Porter KA. Effect of homologous bone marrow injections in x-irradiated rabbits. *Br J Exp Pathol.* 1957 Aug;38(4):401–12.
223. Selleck MJ, Senthil M, Wall NR. Making Meaningful Clinical Use of Biomarkers. *Biomark Insights.* 2017 Jun 19;12:1177271917715236.
224. Burke HB. Predicting Clinical Outcomes Using Molecular Biomarkers. *Biomark Cancer.* 2016;8:89–99.
225. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1475–84.
226. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1573–88.
227. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77.
228. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89–95.
229. FitzGerald GA. Measure for Measure: Biomarker standards and transparency. *Sci Transl Med.* 2016 Jun 15;8(343):343fs10.
230. Valentinuzzi ME, Friedman L M, Furberg C D, DeMets D L: Fundamentals of Clinical Trials 3rd edition. *BioMedical Engineering OnLine.* 2004 Nov 25;3(1):43.
231. New drug, antibiotic, and biological drug product regulations; accelerated approval--FDA. Final rule. *Fed Regist.* 1992 Dec 11;57(239):58942–60.
232. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ.* 2011 Apr 19;342:d2218.
233. Pearson CE. Repeat associated non-ATG translation initiation: one DNA, two transcripts, seven reading frames, potentially nine toxic entities! *PLoS Genet.* 2011 Mar;7(3):e1002018.

234. Jain KK. Role of Biomarkers in Health Care. *The Handbook of Biomarkers*. 2010 Jan 20;115–88.
235. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2294–303.
236. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem*. 2004 Feb;50(2):265–78.
237. Ingram DK, Nakamura E, Smucny D, Roth GS, Lane MA. Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species. *Exp Gerontol*. 2001 Jul;36(7):1025–34.
238. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989 Aug 10;321(6):406–12.
239. Cohn JN. Lessons from V-HeFT: questions for V-HeFT II and the future therapy of heart failure. *Herz*. 1991 Sep;16 Spec No 1:267–71.
240. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 17;76:9.23.1-9.23.17.
241. Reynolds DJ, Aronson JK. ABC of monitoring drug therapy. Cyclosporin. *BMJ*. 1992 Dec 12;305(6867):1491–4.
242. Higgs CM, Laszlo G. Influence of treatment with beclomethasone, cromoglycate and theophylline on perception of bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. *Clin Sci (Lond)*. 1996 Mar;90(3):227–34.
243. Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Van der Elst W, et al. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J*. 2016 Jan;58(1):104–32.
244. Shubik M. The strategic audit: A game theoretic approach to corporate competitive strategy. *Managerial and Decision Economics*. 1983;4(3):160–71.
245. Irwig L, Glasziou PP. Choosing the Best Monitoring Tests. In: Glasziou PP, Irwig L, Aronson JK, editors. *Evidence-based Medical Monitoring: v* [Internet]. Blackwell Publishing Asia Pty Ltd; 2008 [cited 2022 Dec 20]. p. 63–74. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=77953432995&partnerID=8YFLogxK>
246. Brownstein AJ, Ziganshin BA, Kuivaniemi H, Body SC, Bale AE, Eleftheriades JA. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: An Update and Clinical Implications. *Aorta (Stamford)*. 2017 Feb;5(1):11–20.
247. Eleftheriades JA, Mukherjee SK, Mojibian H. Discrepancies in Measurement of the Thoracic Aorta. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jul 14;76(2):201–17.
248. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an

update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

249. Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. *Mayo Clin Proc*. 2009 May;84(5):465–81.

250. Trimarchi S, Sangiorgi G, Sang X, Rampoldi V, Suzuki T, Eagle KA, et al. In search of blood tests for thoracic aortic diseases. *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov;90(5):1735–42.

251. Golledge J, Tsao PS, Dalman RL, Norman PE. Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression. *Circulation*. 2008 Dec 2;118(23):2382–92.

252. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med*. 2014 Jan;25(1):45–8.

253. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott CG, Haire WD, Toltzis R, Blacklow SC, et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA*. 1993 Dec 15;270(23):2819–22.

254. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A systematic review and meta-analysis of the association between markers of hemostasis and abdominal aortic aneurysm presence and size. *J Vasc Surg*. 2014 Feb;59(2):528-535.e4.

255. Suzuki T, Distanto A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*. 2009 May 26;119(20):2702–7.

256. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, Kröger K, von Birgelen C, Schmermund A, et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):804–9.

257. Yuan SM, Shi YH, Wang JJ, Lü FQ, Gao S. Elevated plasma D-dimer and hypersensitive C-reactive protein levels may indicate aortic disorders. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(4):573–81.

258. Lindholt JS, Jørgensen B, Shi GP, Henneberg EW. Relationships between activators and inhibitors of plasminogen, and the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003 Jun;25(6):546–51.

259. Vainas T, Lubbers T, Stassen FRM, Herngreen SB, van Dieijen-Visser MP, Bruggeman CA, et al. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurysmal tissue. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1103–5.

260. Elkind MSV, Sciacca R, Boden-Albala B, Homma S, Di Tullio MR. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. *Stroke*. 2002 Nov;33(11):2587–92.

261. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115–26.

262. Tribouilloy CM, Peltier M, Iannetta Peltier MC, Trojette F, Andrejak M, Lesbre JP. Plasma homocysteine and severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1685–9.
263. Cao H, Hu X, Zhang Q, Li J, Wang J, Shao Y, et al. Homocysteine level and risk of abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85831.
264. Sbarouni E, Georgiadou P, Analitis A, Chaidaroglou A, Marathias A, Degiannis D, et al. High homocysteine and low folate concentrations in acute aortic dissection. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):463–6.
265. Giusti B, Porciani MC, Brunelli T, Evangelisti L, Fedi S, Gensini GF, et al. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. Possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism. *Eur Heart J*. 2003 Nov;24(22):2038–45.
266. Thota D, Zaroni S, Mells C, Auten JD. Acute, proximal aortic dissection with negative D-Dimer assay and normal portable chest radiograph: a case report. *Mil Med*. 2015 Jan;180(1):e164-167.
267. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface*. 2013 Jun 6;10(83):20121004.
268. Dimitroulis D, Katsargyris A, Klonaris C, Avgerinos ED, Fragou-Plemenou M, Kouraklis G, et al. Telomerase expression on aortic wall endothelial cells is attenuated in abdominal aortic aneurysms compared to healthy nonaneurysmal aortas. *J Vasc Surg*. 2011 Dec;54(6):1778–83.
269. Toumpoulis IK, Oxford JT, Cowan DB, Anagnostopoulos CE, Rokkas CK, Chamogeorgakis TP, et al. Differential expression of collagen type V and XI alpha-1 in human ascending thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):506–13.
270. Black KM, Masuzawa A, Hagberg RC, Khabbaz KR, Trovato ME, Rettagliati VM, et al. Preliminary Biomarkers for Identification of Human Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *Journal of the American Heart Association*. 2(6):e000138.
271. Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Chalumeau NC, et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):1–17.
272. Wilson KA, Lindholt JS, Hoskins PR, Heickendorff L, Vammen S, Bradbury AW. The relationship between abdominal aortic aneurysm distensibility and serum markers of elastin and collagen metabolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 Feb;21(2):175–8.
273. Lindholt JS, Heickendorff L, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW. Five-year results of elastin and collagen markers as predictive tools in the management of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 Mar;21(3):235–40.
274. Ramirez F, Sakai LY. Biogenesis and function of fibrillin assemblies. *Cell Tissue Res*. 2010 Jan;339(1):71–82.

275. Ramachandra CJA, Mehta A, Guo KWQ, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;187:585–91.
276. Marshall LM, Carlson EJ, O'Malley J, Snyder CK, Charbonneau NL, Hayflick SJ, et al. Thoracic aortic aneurysm frequency and dissection are associated with fibrillin-1 fragment concentrations in circulation. *Circ Res.* 2013 Oct 25;113(10):1159–68.
277. Vine N, Powell JT. Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci (Lond).* 1991 Aug;81(2):233–9.
278. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res.* 1995 Nov;77(5):863–8.
279. Rabkin SW. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147:239–65.
280. Sokolis DP, Iliopoulos DC. Impaired mechanics and matrix metalloproteinases/inhibitors expression in female ascending thoracic aortic aneurysms. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014 Jun;34:154–64.
281. Koullias GJ, Ravichandran P, Korkolis DP, Rimm DL, Elefteriades JA. Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections. *Ann Thorac Surg.* 2004 Dec;78(6):2106–10; discussion 2110–2111.
282. Sangiorgi G, Trimarchi S, Mauriello A, Righini P, Bossone E, Suzuki T, et al. Plasma levels of metalloproteinases-9 and -2 in the acute and subacute phases of type A and type B aortic dissection. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006 May;7(5):307–15.
283. Ikonomidis JS, Ivey CR, Wheeler JB, Akerman AW, Rice A, Patel RK, et al. Plasma biomarkers for distinguishing etiologic subtypes of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 May;145(5):1326–33.
284. Rateri DL, Davis FM, Balakrishnan A, Howatt DA, Moorleghen JJ, O'Connor WN, et al. Angiotensin II induces region-specific medial disruption during evolution of ascending aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 2014 Sep;184(9):2586–95.
285. Huang LG, Liu DB, Wang HQ. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and aortic aneurysm risk: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Nov;19(5):782–7.
286. Li Y, Hu J, Qian H, Gu J, Meng W, Zhang E yong. Novel findings: Expression of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in thoracic aortic dissection and aneurysm. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015 Dec;16(4):1130–4.
287. Liew CC, Ma J, Tang HC, Zheng R, Dempsey AA. The peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool. *J Lab Clin Med.* 2006 Mar;147(3):126–32.
288. Milewicz DM, Regalado E. Heritable Thoracic Aortic Disease Overview. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors.

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>

289. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, Lafont A, Hasham SN, Sparks E, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):513–20.
290. Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Scherer S, Liu Y, Presley C, et al. MYH11 mutations result in a distinct vascular pathology driven by insulin-like growth factor 1 and angiotensin II. *Hum Mol Genet*. 2007 Oct 15;16(20):2453–62.
291. Renard M, Callewaert B, Baetens M, Campens L, MacDermot K, Fryns JP, et al. Novel MYH11 and ACTA2 mutations reveal a role for enhanced TGFβ signaling in FTAAD. *Int J Cardiol*. 2013 May 10;165(2):314–21.
292. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet*. 2007 Dec;39(12):1488–93.
293. Kim JH, Na CY, Choi SY, Kim HW, Du Kim Y, Kwon JB, et al. Integration of gene-expression profiles and pathway analysis in ascending thoracic aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 2010 May;24(4):538–49.
294. Sakai H, Suzuki S, Mizuguchi T, Imoto K, Yamashita Y, Doi H, et al. Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing. *Hum Genet*. 2012 Apr;131(4):591–9.
295. Absi TS, Sundt TM, Tung WS, Moon M, Lee JK, Damiano RR, et al. Altered patterns of gene expression distinguishing ascending aortic aneurysms from abdominal aortic aneurysms: complementary DNA expression profiling in the molecular characterization of aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Aug;126(2):344–57; discussion 357.
296. Isselbacher EM, Lino Cardenas CL, Lindsay ME. Hereditary Influence in Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2516–28.
297. LeMaire SA, McDonald MLN, Guo DC, Russell L, Miller CC, Johnson RJ, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thoracic aortic aneurysms and aortic dissections spanning FBN1 at 15q21.1. *Nat Genet*. 2011 Sep 11;43(10):996–1000.
298. Gillis E, Van Laer L, Loeys BL. Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor-β signaling and vascular smooth muscle cell contractility. *Circ Res*. 2013 Jul 19;113(3):327–40.
299. Suzuki T, Trimarchi S, Sawaki D, Grassi V, Costa E, Rampoldi V, et al. Circulating transforming growth factor-beta levels in acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 9;58(7):775.
300. Li T, Lv Z, Jing JJ, Yang J, Yuan Y. Matrix metalloproteinase family polymorphisms and the risk of aortic aneurysmal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2018 Jan;93(1):15–32.

301. Wang Y, Barbacioru CC, Shiffman D, Balasubramanian S, Iakoubova O, Tranquilli M, et al. Gene Expression Signature in Peripheral Blood Detects Thoracic Aortic Aneurysm. *PLOS ONE*. 2007 Oct 17;2(10):e1050.
302. Kim HW, Stansfield BK. Genetic and Epigenetic Regulation of Aortic Aneurysms. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7268521.
303. Sidloff D, Choke E, Stather P, Bown M, Thompson J, Sayers R. Mortality From Thoracic Aortic Diseases and Associations With Cardiovascular Risk Factors. *Circulation*. 2014 Dec;130(25):2287–94.
304. Cai H, Pan B, Xu J, Liu S, Wang L, Wu K, et al. D-Dimer Is a Diagnostic Biomarker of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients With Peripheral Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 16];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.890228>
305. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017 May;39 Suppl 1:98–103.
306. van Bogerijen GHW, Tolenaar JL, Grassi V, Lomazzi C, Segreti S, Rampoldi V, et al. Biomarkers in TAA-the Holy Grail. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;56(1):109–15.
307. Zilberberg L, Phoon CKL, Robertson I, Dabovic B, Ramirez F, Rifkin DB. Genetic analysis of the contribution of LTBP-3 to thoracic aneurysm in Marfan syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Nov 10;112(45):14012–7.
308. Papavassiliou VG, Kakissis JD, Dimitroulis D, Vorou RM, Liapis CD. Venous abnormalities encountered in abdominal aortic aneurysm repair. *Vasa*. 2003 Aug;32(3):164–6.
309. Mantas D, Damaskos C, Bamias G, Dimitroulis D. Colonic casts: unexpected complications of colonic ischaemia. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016 Sep;98(7):e109-110.
310. He R, Guo DC, Sun W, Papke CL, Duraisamy S, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Oct;136(4):922–9, 929.e1.
311. Lei C, Yang D, Chen W, Kan H, Xu F, Zhang H, et al. The potential role of chemotaxis and the complement system in the formation and progression of thoracic aortic aneurysms inferred from the weighted gene coexpression network analysis. *Journal of Translational Medicine*. 2021 Feb 2;19(1):49.
312. DU XM, Liu LW, DU ZK, Gu RX, Han YL, Wang XZ. Association of TNF- α gene variations with thoracic aortic dissection risk in a Chinese Han population. *Int Angiol*. 2016 Aug;35(4):418–24.
313. Puchenkova OA, Soldatov VO, Belykh AE, Bushueva O, Piavchenko GA, Venediktov AA, et al. Cytokines in Abdominal Aortic Aneurysm: Master Regulators With Clinical Application. *BiomarkInsights*. 2022 Jan 1;17:11772719221095676.

314. Middleton RK, Lloyd GM, Bown MJ, Cooper NJ, London NJ, Sayers RD. The pro-inflammatory and chemotactic cytokine microenvironment of the abdominal aortic aneurysm wall: a protein array study. *J Vasc Surg.* 2007 Mar;45(3):574–80.
315. Lenk GM, Tromp G, Weinsheimer S, Gatalica Z, Berguer R, Kuivaniemi H. Whole genome expression profiling reveals a significant role for immune function in human abdominal aortic aneurysms. *BMC Genomics.* 2007 Jul 16;8:237.
316. Semple F, Dorin JR. β -Defensins: Multifunctional Modulators of Infection, Inflammation and More? *JIN.* 2012;4(4):337–48.
317. Cheung K, Boodhwani M, Chan K, Beauchesne L, Dick A, Coutinho T. Thoracic Aortic Aneurysm Growth: Role of Sex and Aneurysm Etiology. *J Am Heart Assoc.* 2017 Feb 3;6(2):e003792.