ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Αθανάσιος Γιαννούκας

Διδακτορική Διατριβή

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑΣ
ΤΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΔΙΧΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ»

υπό

ΠΕΤΡΟΧΕΙΛΟΥ Μ. ΓΛΥΚΕΡΙΑΣ

Ιατρού Ακτινολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους

των απαιτήσεων για την απόκτηση

του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2019

© 2019 ΠΕΤΡΟΧΕΙΛΟΥ Μ. ΓΛΥΚΕΡΙΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (2^η/20/09/2018 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)	Αθανάσιος Γιαννούκας
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Ευθύμιος Δαρδιώτης
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Νίκος Λαμπρόπουλος
Καθηγητής Χειρουργικής και Ακτινολογίας, Stony Brook University Medical Center, USA
4^{ος} Εξεταστής	Μιλτιάδης Ματσάγκας
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	Ελένη Αρναούτογλου
Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	Φίλιππος. Τρυποσκιάδης
Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	Γεώργιος Ντάιος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αποπερατώνοντας την παρούσα διδακτορική διατριβή επιθυμώ να εκφράσω τις από καρδιάς θερμές ευχαριστίες μου στον αξιότιμο και σεβαστό Καθηγητή Δρ. Αθανάσιο Γιαννούκα, που με την επιστημονική του πολυμέρεια, τη διαρκή καθοδήγηση και εποπτεία, την ενθάρρυνση και κατανόηση, με συνέδραμε πολυδύναμα και ουσιαστικά στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του Γ.Ν.Α. "ΚΑΤ" κόν Λιβιέρη Λιβιεράτο για την εκπαίδευση στην υπερηχογραφία αγγείων, τη συνεχή στήριξη και την πολύτιμη βοήθεια στη συλλογή των δεδομένων.

Θερμές επίσης ευχαριστίες οφείλω να απευθύνω στους Καθηγητές Δρ. Νίκο Λαμπρόπουλο και Δρ. Δημήτρη Μιχαηλίδη, μέλη της τριμελούς επιστημονικής επιτροπής, που με το επιστημονικό τους κύρος και εμπειρία με βοήθησαν να ανταποκριθώ επιτυχώς στους στόχους μου.

Εγκάρδιες ακόμη ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Αγγειοχειρουργό Δρ. Κωνσταντίνο Σπανό για την πολύτιμη επιστημονική συνδρομή και ουσιαστική στήριξη στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης καθώς και στη διδα Έλενα Χατζηνίκου για την πάντοτε ευγενική βοήθειά της.

Τους ευχαριστώ όλους με σεβασμό και άμετρη ευγνωμοσύνη.

Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, τον σύζυγο και τα παιδιά μου που διακριτικά με πολύ αγάπη και κατανόηση υπήρξαν υπομονετικοί συνοδοιπόροι στην προσπάθειά μου.

Γλυκερία Μ. Πετροχειλίου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο:	Πετροχείλου Γλυκερία του Μηνά
Ημερομηνία γέννησης:	03 Ιανουαρίου 1977
Τόπος γέννησης:	Κοζάνη
Οικογενειακή κατάσταση:	Έγγαμη, με 2 τέκνα
Τηλέφωνο:	6936939915
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο (e-mail):	ria.petrocheilou@yahoo.com

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

- Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής, Σχολής, Αγγειοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Επιμελήτρια Β' Ακτινολόγος, Ακτινολογικό Τμήμα, Π.Ν.Α. Σπηλιοπούλειο «Η ΑΓΙΑ ΕΛΕΝΗ», Αθήνα

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ - ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΓΚΥΚΛΙΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ : 2^ο Γενικό Λύκειο Κοζάνης, Απολυτήριο (1994): Άριστα «19 και 9/11»

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ : ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (2002) Βαθμός: Άριστα «8,66/10»
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών, Ελλάδα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **ΤΙΤΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ** (2010)
- **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (MSc)** (2008) Βαθμός: Άριστα
"Κλινική και Εργαστηριακή Ιατρική (Εξειδίκευση στην Ακτινολογία)"
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (MSc)** (2015) Βαθμός: Λίαν καλώς «8,26»
"Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών"
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (MSc)** υπό εκπόνηση
"Υπερηχογραφική λειτουργική απεικόνιση για την πρόληψη και διάγνωση των αγγειακών παθήσεων"
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

1. **Αγγλικά:** "Certificate of Proficiency in English", Cambridge (Grade: B) "Certificate of Proficiency in English", Michigan. Άδεια Διδασκαλίας της Αγγλικής Γλώσσας. Νομαρχία Αθηνών [1998]
2. **Γαλλικά:** DELF 1 – Diplome D'Etudes en Langue Francaise

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

07/2018 ως σήμερα	Π.Ν.Α. Σπηλιοπούλειο «Η ΑΓΙΑ ΕΛΕΝΗ» Επιμελήτρια Β' Ακτινολόγος Ιατρός.
11/2017 - 07/2018	Γ.Ν.Αθηνών «Αλεξάνδρα» Επιμελήτρια Β' Ακτινολόγος Ιατρός.
07/2017 - 11/2017	Γ. Ν. Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» Επιμελήτρια Β' Ακτινολόγος Ιατρός.
04/2014 - 07/2017	Γ.Ν.Αθηνών «Γ.Γεννηματάς» Επικουρική Ακτινολόγος Ιατρός.
10/2013 - 04/2014	ΑΣΚΛΗΠΙΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗ- ΙΑΤΡΙΚΗ Ε.Π.Ε. Ειδικευμένη ιατρός Ακτινολόγος.
09/2013 - 03/2014	Τομέας Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών και Μεταβολισμού Μετάλλων. Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού (Ι.Υ.Π.). Ειδικευμένη ιατρός Ακτινολόγος και

Επιστημονικά Υπεύθυνη του Ακτινολογικού Εργαστηρίου στο Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού (κατ. Χ-1).

- 09/2012 - 06/2013** Τοπική Μονάδα Υγείας ΕΟΠΥΥ Αγίου. Επιστημονικά υπεύθυνη του Ακτινολογικού Εργαστηρίου (κατ. Χ-1).
- 06/2012 - 06/2013** Γ.Ν.Αγίου. Επικουρική Ακτινολόγος Ιατρός.
- 01/2011 - 01/2012** Γ.Ν.Κορίνθου. Επικουρική Ακτινολόγος Ιατρός.
- 03/2010 - 07/2010** Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βασικών Ιατρικών Μαθημάτων.
- 10/2010 - 01/2011** Εργαστηριακός συνεργάτης σε έμμισθη θέση.
- 12/2009 - 04/2010** Γ.Ν. Αττικής «ΚΑΤ». Ειδικευόμενη Ακτινολόγος Ιατρός με παράταση σύμβασης.
- 01/2005 - 12/2009** Γ.Ν.Αττικής «ΚΑΤ». Ειδικευόμενη Ακτινολόγος Ιατρός.
3 μήνες (08/2009 - 11/2009): Ακτινολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου St Mary's του Κολλεγίου Imperial στο Λονδίνο στο Ηνωμένο Βασίλειο ως υπότροφος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ακτινολογίας (ESR).
- 07/2004 - 01/2005** Γ.Ν.Κορίνθου. Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου.
- 04/2004 - 07/2004** Γ.Ν.Κορίνθου. Ειδικευόμενη ιατρός για τρίμηνη εκπαίδευση στο Νοσοκομείο.
- 10/2003 - 04/2004** Γραφείο Φυσικής Αγωγής, Δ/ση Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης Δ' Αθήνας
Γενικός Ιατρός σε αθλητικούς σχολικούς αγώνες στη Β'-βάθμια Εκπαίδευση.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Συγγραφή κεφαλαίων σε Βιβλία

1-1. Συγγραφή κεφαλαίων σε ξενόγλωσσα βιβλία

Συμμετοχή στη συγγραφή τριών (3) κεφαλαίων στο ξενόγλωσσο σύγγραμμα ULTRASOUND IN CRITICAL CARE MEDICINE (the “Work”), Philip Lumb, Dimitrios Karakitsos, 2015, Elsevier Saunders

1-2. Συγγραφή κεφαλαίων σε ελληνικά βιβλία

Συμμετοχή στη συγγραφή εννέα (9) κεφαλαίων σε 8 ελληνικά συγγράμματα.

2. Δημοσιεύσεις πλήρων άρθρων σε περιοδικά μετά από κρίση

2-1. Δημοσιεύσεις πλήρων άρθρων σε διεθνή περιοδικά μετά από κρίση. Σύνολο: 13

Οι εργασίες που προέκυψαν από την εκπόνηση της Διδακτορικής Διατριβής και δημοσιεύθηκαν σε ξενόγλωσσα επιστημονικά περιοδικά είναι:

1. Carotid Bifurcation Geometry and Atherosclerosis.
Spanos K, Petrocheilou G, Karathanos C, Labropoulos N, Mikhailidis D, Giannoukas A.
Angiology. 2017 Oct;68(9):757-764.
2. Carotid bifurcation geometry as assessed by ultrasound is associated with early carotid atherosclerosis.
Spanos K, Petrocheilou G, Livieratos L, Labropoulos N, Mikhailidis D, Giannoukas A.
Annals of Vascular Surgery. 2018 Aug;51:207-216

2-2. Δημοσιεύσεις πλήρων άρθρων σε ελληνικά περιοδικά μετά από κρίση. Σύνολο: 2

3. Δημοσιεύσεις περιλήψεων εργασιών σε περιοδικά (δημοσιευμένα supplements)

3-1. Δημοσιεύσεις περιλήψεων εργασιών σε διεθνή περιοδικά. Σύνολο: 5

3-2. Δημοσιεύσεις περιλήψεων εργασιών σε ελληνικά περιοδικά. Σύνολο: 5

4. Ανακοινώσεις εργασιών σε συνέδρια με επιτροπή αξιολόγησης και κρίση

4-1. Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια. Συνολικός αριθμός: 72 (Προφορικές: 8, Αναρτημένες: 66)

Οι εργασίες που προέκυψαν από την εκπόνηση της Διδακτορικής Διατριβής και ανακοινώθηκαν σε διεθνή συνέδρια είναι οι εξής:

Carotid bifurcation geometry is associated with common carotid intima-media thickness.
Petrocheilou G, Spanos K, Livieratos L, Karathanos C, Labropoulos N, Matsagkas M, Giannoukas A. 66th ESCVS (International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery) in conjunction with LIVE 2017 (Leading Innovative Vascular Education), 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη. Βιβλίο περιλήψεων: σελ.65 (αριθμός ανακοίνωσης: OP-080)

4-2. Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια. Συνολικός αριθμός: 91 (Προφορικές: 19, Αναρτημένες: 72)

5. Προσκεκλημένη ομιλήτρια, Διαλέξεις, Εισηγήσεις, Κλινικά Φροντιστήρια

5-1. Προσκεκλημένη ομιλήτρια, Διαλέξεις, Εισηγήσεις σε Συνέδρια/Ημερίδες. Συνολικός αριθμός: 9

5-2. Προσκεκλημένη Εισηγήτρια και Εκπαιδευτρια σε Κλινικό Φροντιστήριο. Συνολικός αριθμός: 5

6. Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα: Συνολικός αριθμός: 3

7. Τιμητικές Διακρίσεις

7-1. Υποτροφίες

1. Από το Τμήμα Υποτροφιών & Βραβείων της Διεύθυνσης Κληροδοτημάτων του ΕΚΠΑ για την αποπεράτωση των προπτυχιακών σπουδών μου στην Ιατρική Σχολή (1994-2000) και του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» για τα ακαδημαϊκά έτη 2012-2014 και «Κλινική Ιατρική, Εργαστηριακή Ιατρική, Προληπτική και Κοινωνική Ιατρική» για τα ακαδημαϊκά έτη 2004-2006.
2. Από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ακτινολογίας (ESR) για τρίμηνη μετεκπαίδευση (17.08.2009-17.12.2009) στην Απεικόνιση του Μυοσκελετικού Συστήματος στο Ακτινολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου St. Mary's (Imperial College NHS Trust) στο Λονδίνο, στο Ηνωμένο Βασίλειο.

7-2. Βραβεία - Έπαινοι

1. Βραβείο Καλύτερης Εργασίας–Poster, στο 34ο Ετήσιο Παν/νιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 2008
2. Έπαινος ως Καλύτερη Διακεκριμένη Αναρτημένη Ανακοίνωση - Poster στο 20ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Λάρισα, 2011
3. Βραβείο Καλύτερης Εργασίας ePoster (First Runner Up) και οικονομικό έπαθλο 100£ Αγγλίας στο UK Radiological Congress 2016, Liverpool, United Kingdom, 2016
4. Βραβείο 2ης Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης στο 20ό Συνέδριο Ακτινολόγων Νοτιοδυτικής Ελλάδος, Πάτρα 2018.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Εκπαιδευτικό έργο ως Εκπαιδευτρια

1-1. Διδακτική εμπειρία σε Ίδρυμα Ανωτάτης Εκπαίδευσης: 03/2010-07/2010 & 10/2010-01/2011

1-2. Προσκεκλημένη ομιλήτρια, Διαλέξεις, Εισηγήσεις: Συνολικός αριθμός: 9

1-3. Προσκεκλημένη Εισηγήτρια και Εκπαιδευτρια σε Κλινικό Φροντιστήριο: Συνολικός αριθμός: 5

2. Εκπαιδευτικό έργο ως Εκπαιδευόμενη

2-1. Ευρωπαϊκά Προγράμματα Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης

2004: «Ηλεκτρονική Διάχυση της Ιατρικής Πληροφορίας – Χρήση Διαδικτύου» (40 ωρών)

2003: «Επείγουσα Προνοσοκομειακή και Νοσοκομειακή Ιατρική» (300 ωρών)

2-2. Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (C.M.E. CREDITS)

Μετά τη λήψη του τίτλου ειδικότητας (από 22/07/10 έως σήμερα): **481 CME**

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΔΙΧΑΣΜΟΥ
ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ»**

Γλυκερία Μ. Πετροχείλου

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Αθανάσιος Γιαννούκας

Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)

2. Νίκος Λαμπρόπουλος

Καθηγητής Χειρουργικής και Ακτινολογίας, Stony Brook University Medical Center, USA

3. Δημήτριος Μιχαηλίδης

Καθηγητής Βιοχημείας, University College London Medical School, UK

Περίληψη

Υπάρχουσα γνώση – Σκοπός: Η αθηρωμάτωση παραμένει κυρίαρχη νόσος παγκοσμίως σε όρους νοσηρότητας και θνησιμότητας παρά την αθροιζόμενη ερευνητική γνώση και τις θεραπευτικές προόδους. Παρόλο που οι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου επιδρούν σε ολόκληρο το αγγειακό δίκτυο, η αθηρωματική νόσος εμφανίζει σημαντικού βαθμού χωρική ετερογένεια. Οι αθηρωματικές πλάκες δεν κατανέμονται ομοιογενώς και τυχαία, αλλά αναπτύσσονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε "ευπαθείς" περιοχές με γειτονικά τμήματα να παραμένουν άθικτα. Πολυετής βασική και κλινική έρευνα έχει δείξει ότι η τοπική γεωμετρία των αρτηριών και οι αιμοδυναμικοί παράγοντες που διαμορφώνονται, όπως η χαμηλή και ταλαντευόμενη διατμητική τάση, παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική εξέλιξη της αθηρωμάτωσης καθορίζοντας την τοπική και ετερογενή φύση της.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παραχθεί σημαντικό επιστημονικό έργο όσον αφορά στον καρωτιδικό διχασμό, με πολλές πειραματικές, νεκροτομικές και *in vivo* μελέτες (άλλοτε με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων και υπολογιστικών μοντέλων ρευστομηχανικής) στην προσπάθεια συσχέτισης συγκεκριμένων μορφομετρικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων με την αθηρωματική νόσο.

Το υπερηχογραφικά μετρούμενο πάχος του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (CCA IMT) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως δείκτης υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και η εγκυρότητα της μέτρησής του έχει τεκμηριωθεί ιστολογικά. Ωστόσο μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι "παραδοσιακοί" καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου εξηγούν με συνέπεια μικρό μόνο ποσοστό (<40%) της μεταβλητότητας των τιμών του. Μία πιθανή εξήγηση σχετίζεται με τον "γεωμετρικό κίνδυνο" και τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες που δημιουργούνται. Στα πλαίσια της συνεχιζόμενης εντατικής έρευνας για την ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου και την αποκρυπτογράφηση της παθογένειας της καρωτιδικής αθηροσκληρωτικής νόσου νοημοδοτείται η παρούσα διατριβή. Σκοπός της μελέτης μας είναι να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στη γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού,

όπως εκτιμάται υπερηχογραφικά, και στην πρώιμη καρωτιδική αθηρωματική νόσο ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου σε σχετικό ελληνικό πληθυσμό.

Μέθοδοι-πληθυσμός: Πρόκειται για μια μη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν σταδιακά 200 άντρες (47,25%), και γυναίκες (52,75%), ελληνικής καταγωγής, ηλικίας 50 έως 60 ετών, χωρίς οικογενειακό ιστορικό, συμπτώματα ή σημεία καρδιαγγειακής νόσου. Καταγράφηκαν στοιχεία σχετικά με το ατομικό ιστορικό όσον αφορά στην ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και σχετικής τρέχουσας ή παρελθούσας φαρμακευτικής αγωγής και σωματομετρικά δεδομένα (δείκτης μάζας σώματος).

Οι εξεταζόμενοι υποβλήθηκαν σε μέτρηση αρτηριακής πίεσης, εξετάσεις αίματος (γλυκόζη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, αθηρωματικός δείκτης, λιποπρωτεΐνη (a), κρεατινίνη, ομοκυστεΐνη ορού) και υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων. Σε κάθε καρωτιδικό διχασμό μετρήθηκαν ή/και καταγράφηκαν: η ύπαρξη και ο αριθμός των αθηρωματικών πλακών (εντόπιση, μέγιστο πάχος, βαθμός στένωσης), η μέγιστη τιμή IMT και η ενδοαυλική διάμετρος (d) στην κοινή καρωτίδα αρτηρία (CCA), στην έσω καρωτίδα αρτηρία (ICA), στην έξω καρωτίδα αρτηρία (ECA) και στον βολβό (Bulb), η μορφολογία του καρωτιδικού διχασμού και το σκορ υπερηχογραφικής βιοψίας (UBS).

Αποτελέσματα: Συνολικά αξιολογήθηκαν 286 καρωτιδικοί διχασμοί από 144 άτομα με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης και 114 καρωτιδικοί διχασμοί από 57 άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης.

Από την στατιστική ανάλυση 292 καρωτιδικών διχασμών χωρίς αθηρωματικές πλάκες προέκυψε ότι μεγαλύτερη διάμετρος του βολβού ($\beta = 0,038$, 95% C.I. = 0,019 – 0,057) και μικρότερες τιμές των λόγων $(dICA+dECA)/dCCA$ ($\beta = -1,998$, 95% C.I. = -3,347 – -0,648) και $(dICA^2+dECA^2)/dCCA^2$ ($\beta = -1,675$, 95% C.I. = -3,136 – -0,214) σχετίζονται με μεγαλύτερες τιμές του CCA IMT ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης, ενώ στους καρωτιδικούς διχασμούς με παράγοντες κινδύνου

αθηροσκλήρωσης βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές UBS στη δεξιά πλευρά ($p=0,035$). Η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στο σύνολο των 400 καρωτιδικών διχασμών συσχετιζόταν στη δεξιά και αριστερή πλευρά με μικρότερες τιμές του λόγου $(dICA+dECA) / dCCA$ ($OR = 0,007$, 95% C.I. = $0,001 - 0,133$) και του λόγου $dBULB / dCCA$ ($OR = 0,05$, 95% C.I. = $0,001 - 0,118$) αντίστοιχα.

Μεταξύ των ατόμων χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης, η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στον δεξιό καρωτιδικό διχασμό συσχετιζόταν με μικρότερες τιμές του λόγου $(dBULB + dECA) / dCCA$ ($OR = 0,003$, 95% C.I. = $0,001 - 0,402$), ενώ στον αριστερό με μικρότερες τιμές του λόγου $dBULB / dCCA$ ($OR = 0,001$, 95% C.I. = $0,001 - 0,110$).

Συμπεράσματα: Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι η καρωτιδική γεωμετρία, μεταξύ άλλων γενετικών και συστηματικών παραγόντων, παίζει ρόλο στην καρωτιδική αθηρωματική νόσο. Ωστόσο τα ακριβή σημεία σύνδεσης ανάμεσα στην αθηρωμάτωση, την τοπική γεωμετρία και την αιμοδυναμική παραμένουν αδιευκρίνιστα, κατά ένα μεγάλο μέρος εξαιτίας της μεγάλης πολυπλοκότητας του ασταθούς, τρισδιάστατου αρτηριακού μηχανικού περιβάλλοντος.

Τα ευρήματα της μελέτης μας υποδηλώνουν ότι θα πρέπει να δοθεί περαιτέρω προσοχή στην ανατομία κρίσιμων περιοχών του καρωτιδικού διχασμού, ιδιαίτερα στην αναλογία της περιοχής εξόδου προς την περιοχή εισόδου ροής και στη διάμετρο του βολβού, καθώς αυτές μπορεί να διαμορφώνουν τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες που είναι σημαντικές για την καρωτιδική αθηρωματική νόσο.

Είναι ενδιαφέρον επίσης ότι στη μελέτη μας η παρουσία πλάκας συσχετίστηκε με διαφορετικές γεωμετρικές παραμέτρους στις δύο πλευρές και ότι το UBS είχε υψηλότερες τιμές επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης μόνο στη δεξιά πλευρά, υποδηλώνοντας ότι η καρωτιδική αθηρωματική νόσος μπορεί να είναι πλευρικά εξαρτώμενη.

Λέξεις-κλειδιά: αθηρωμάτωση, υποκλινική, IMT, καρωτιδική γεωμετρία, λόγος διαμέτρων

Περιγραφή συντμήσεων

BMI	Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος)
CCA	Common Carotid Artery (Κοινή καρωτίδα αρτηρία)
CFD	Computational Fluid Dynamics (Υπολογιστική ρευστοδυναμική)
CI	Confidence Interval (Διαστήματα εμπιστοσύνης)
CTA	CT Angiography (Υπολογιστική αγγειογραφία)
DSA	Digital Subtraction Angiography (Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία)
ECA	External Carotid Artery (Εξω καρωτίδα αρτηρία)
ICA	Internal Carotid Artery (Εσω καρωτίδα αρτηρία)
IMT	Intima Media Thickness (Πάχος έσω μέσου χιτώνα)
MRA	Magnetic Resonance Angiography (Μαγνητική αγγειογραφία)
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
OR	Odds Ratio (Σχετικός λόγος πιθανοτήτων)
Oscillatory WSS	Oscillatory Wall Shear Stress (Ταλαντευόμενη διατμητική τάση)
OSI	Oscillatory Shear Index (Δείκτης ταλαντευόμενης διάτμησης)
PRT	Particle Residence Time (Χρόνος παραμονής σωματιδίων)
Recirculation zone	Ζώνες ανακύκλωσης (ή ανακυκλοφορίας) της ροής
Remodelling	Αναδιαμόρφωση
Turbulent flow	Τυρβώδης ροή
UBS	Ultrasonic Biopsy Score (Σκορ υπερηχογραφικής βιοψίας)
WSS	Wall Shear Stress (Τοιχωματική διατμητική τάση)
WSS gradients	Κλίσεις τοιχωματικής διατμητικής τάσης

Πίνακας Περιεχομένων

Εισαγωγή.....	16
I. Γενικό μέρος.....	18
Κεφάλαιο 1: Αθηροσκλήρωση.....	19
1.1 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και επιδημιολογικά στοιχεία.....	19
1.2 Στοιχεία ανατομίας και ιστολογίας του αρτηριακού τοιχώματος.....	20
1.3 Παθοφυσιολογία των αθηρωματικών βλαβών.....	23
1.3.1 Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.....	26
1.3.2 Πρώιμες αλλοιώσεις.....	26
1.3.3 Ανάπτυξη του αθηρώματος.....	27
1.4 Παράγοντες κινδύνου.....	30
1.5 Γεωμετρικός κίνδυνος.....	31
Κεφάλαιο 2: Στοιχεία Αιμοδυναμικής και Αγγειακής Μηχανικής.....	33
2.1 Βασικές έννοιες φυσικής.....	33
2.1.1 Ιδιότητες των ρευστών.....	33
2.1.2 Είδη ροής.....	34
2.2 Δυνάμεις επί του αρτηριακού τοιχώματος.....	35
2.3 Αιμοδυναμική και πρόιμη αθηρωματική νόσος.....	38
2.4 Τοιχωματική διατμητική τάση και εντόπιση των αθηρωματικών βλαβών.....	38
2.5 Βιολογική απόκριση του ενδοθηλίου στη διατμητική τάση.....	42
2.6 Αρτηριακή αναδιαμόρφωση: διατμητική τάση και αθηρωμάτωση.....	45
Κεφάλαιο 3: Καρωτιδικός διχασμός.....	47
3.1 Στοιχεία ανατομίας.....	47
3.1.1 Κοινή καρωτίδα αρτηρία (CCA).....	47
3.1.2 Έξω Καρωτίδα Αρτηρία (ECA).....	48
3.1.3 Έσω Καρωτίδα Αρτηρία (ICA).....	48
3.1.4 Καρωτιδικός βολβός.....	48

3.1.5 Διάμετροι των αγγείων.....	49
3.1.6 Καμπυλότητα, ελίκωση και γωνίωση της καρωτίδας αρτηρίας.....	50
3.1.7 Γωνία διχασμού.....	51
3.2 Ηλικία και αναδιάμορφωση	51
3.3 Εντόπιση των αθηρωματικών αλλοιώσεων και τοπική αιμοδυναμική	52
3.4 Γεωμετρικοί παράγοντες και αθηροσκλήρωση	54
3.4.1 Ενδείξεις από νεκροτομικές μελέτες για την επίδραση της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης	54
3.4.2 Απεικονιστικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης	56
➤ Επεμβατικές μελέτες.....	56
Αγγειογραφία.....	56
➤ Μη επεμβατικές μελέτες.....	58
Υπερηχογραφία (DUS) και Τρισδιάστατη υπερηχογραφία (3D-US).....	58
Αξονική αγγειογραφία (Computed Tomography Angiography - CTA).....	60
Μαγνητική αγγειογραφία (Magnetic Resonance Angiography - MRA)	60
3.4.3 Υπολογιστικά Μοντέλα	63
3.5 Πάχος του έσω μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT)	67
3.5.1 Το IMT των καρωτίδων ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων	68
3.5.2 Επιπρόσθετη αξία του IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.....	68
3.5.3 Το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας έναντι του IMT σε άλλα τμήματα του καρωτιδικού διχασμού.....	70
3.5.4 Το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας έναντι της καρωτιδικής πλάκας ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.....	71
3.5.5 Ρόλος του IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας στην κλινική πράξη	72
3.5.6 Ηχογένεια του συμπλέγματος έσω μέσου χιτώνα (IM)	73
3.5.7 Φυσιολογικές τιμές του IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας	73
3.5.8 Παράγοντες που σχετίζονται με το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας.....	73

II. Ειδικό μέρος.....	77
A. ΣΚΟΠΟΣ	78
B. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ	79
B.1 Ασθενείς - Δείγμα μελέτης.....	79
B.1.1 Κριτήρια αποκλεισμού.....	79
B.1.2 Παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης - Ορισμοί	79
B.2 Ερωτηματολόγιο δημογραφικών και κλινικών δεδομένων	81
B.3 Σωματομετρικές και κλινικές παράμετροι	81
B.4 Εργαστηριακές εξετάσεις.....	82
B.5 Υπερηχογραφική εξέταση των καρωτίδων	82
B.5.1 Θέση του εξεταζομένου και του ηχοβολέα	82
B.5.2 Παρουσία αθηρωματικών πλακών	83
B.5.3 Πάχος έσω μέσου χιτώνα (IMT)	84
B.5.4 Μορφολογία του καρωτιδικού διχασμού	87
B.5.5 Βαθμολογία υπερηχογραφικής βιοψίας (ultrasonic biopsy score, UBS)	88
B.5.6 Γεωμετρικά χαρακτηριστικά του καρωτιδικού διχασμού	89
Γ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	91
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	92
Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	104
E.1 Περιορισμοί	109
E.2 Δυνατά σημεία.....	110
ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	111
Βιβλιογραφία	112

Εισαγωγή

Η αθηρωματική καρωτιδική νόσος είναι η κύρια αιτία πρόκλησης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων¹, τα οποία αποτελούν την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.^{2,3}

Η αθηρωμάτωση θεωρείται γενικευμένη νόσος των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών. Εντούτοις, και παρά τη συστηματική επίδραση που ασκούν οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου⁴ σε ολόκληρο το αρτηριακό δίκτυο, η νόσος εμφανίζει σημαντική χωρική ετερογένεια. Η αθηρωματική νόσος προσβάλλει με μεγαλύτερη συχνότητα ορισμένα αρτηριακά διαμερίσματα (π.χ. τον καρωτιδικό διχασμό,⁵ την αορτή, τις στεφανιαίες αρτηρίες⁶) κι έχει την τάση να αναπτύσσεται σε "γεωμετρικά ευπαθείς" περιοχές^{7,8} (π.χ. στο έξω τοίχωμα των διχασμών ή στο έσω τοίχωμα των έντονων καμπυλώσεων), ενώ γειτονικά τμήματα της αρτηρίας παραμένουν άθικτα.

Η πρόωμη ανίχνευση της αθηρωματικής νόσου έχει επικεντρωθεί στο περιφερικό αρτηριακό δίκτυο και ειδικά στον καρωτιδικό διχασμό που είναι μια εύκολα προσιτή περιοχή για υπερηχογραφικό έλεγχο.^{9,10} Το υπερηχογραφικά μετρούμενο πάχος του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (CCA IMT) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως δείκτης υποκλινικής αθηροσκλήρωσης^{11,12} και η εγκυρότητα της μέτρησής του έχει τεκμηριωθεί ιστολογικά.¹³ Ωστόσο μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι "παραδοσιακοί" καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου εξηγούν με συνέπεια μικρό μόνο ποσοστό (<40%) της μεταβλητότητας των τιμών του CCA IMT.^{14,15} Μία πιθανή εξήγηση σχετίζεται με τον "γεωμετρικό κίνδυνο" και τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες που δημιουργούνται.^{16,17}

Πολυετής βασική και κλινική έρευνα έχει δείξει ότι η τοπική γεωμετρία των αρτηριών και οι αιμοδυναμικοί παράγοντες που διαμορφώνονται σε μια περιοχή, όπως η χαμηλή και ταλαντευόμενη διατμητική τάση, παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική εξέλιξη της αθηρωμάτωσης καθορίζοντας την τοπική και ετερογενή φύση της.^{18,19,20} Η τοιχωματική διατμητική τάση ανιχνεύεται από ειδικούς μηχανοϋποδοχείς του ενδοθηλίου και μέσω ενός

περίπλοκου δικτύου ενδοκυτταρικών αντιδράσεων ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση, την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων και τον κυτταρικό φαινότυπο κινητοποιώντας τις προαθηροσκληρωτικές διεργασίες.¹⁸

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παραχθεί σημαντικό επιστημονικό έργο όσον αφορά στον καρωτιδικό διχασμό, με πολλές πειραματικές, νεκροτομικές και *in vivo* μελέτες, άλλοτε με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων και υπολογιστικών μοντέλων ρευστομηχανικής, στην προσπάθεια συσχέτισης συγκεκριμένων μορφομετρικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων με την αθηρωματική νόσο.^{17,21}

Στα πλαίσια της συνεχιζόμενης εντατικής έρευνας για την ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου και την αποκρυπτογράφηση της παθογένειας της καρωτιδικής αθηροσκληρωτικής νόσου νοημοδοτείται η παρούσα διατριβή. Σκοπός της μελέτης μας είναι να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στη γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού, όπως εκτιμάται υπερηχογραφικά, και στην πρώιμη καρωτιδική αθηρωματική νόσο ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου.

Ι. Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1: Αθηροσκλήρωση

1.1 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως.² Το 2015, 17,7 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν λόγω καρδιαγγειακού νοσήματος, αριθμός που αντιστοιχεί στο 31% της παγκόσμιας θνησιμότητας. Από τους θανάτους αυτούς περίπου 7,4 εκατομμύρια οφείλονταν σε στεφανιαία νόσο και 6,7 εκατομμύρια σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.). Τα Α.Ε.Ε. αποτελούν την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες στο σύνολο του πληθυσμού, ακολουθώντας τη στεφανιαία νόσο και τις κακοήθειες. Επιφέρουν δε, σημαντική κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση, καθώς ακόμα και σε χώρες που διαθέτουν υψηλή τεχνολογία και σύγχρονα μέσα αποκατάστασης, το 60% των ασθενών πεθαίνουν ή χάνουν την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης.^{2,3}

Τα Α.Ε.Ε. ανήκουν σύμφωνα με τη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (Δέκατη Αναθεώρηση, ICD-10) στην ευρεία ομάδα των καρδιαγγειακών νοσημάτων (cardiovascular disorders, CVDs), ενώ ο όρος “stroke” αποδίδει την αιφνίδια εμφάνιση ενός Α.Ε.Ε. που εκδηλώνεται «ρίχνοντας» τον άνθρωπο κάτω (strike people down).³ Τα θρομβωτικά και θρομβοεμβολικά ισχαιμικά Α.Ε.Ε. αντιπροσωπεύουν το 87% του συνόλου των Α.Ε.Ε. και κύρια αιτία πρόκλησής τους είναι η αθηρωματική καρωτιδική νόσος.^{1,22}

Η αθηρωμάτωση είναι μια νοσολογική οντότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αθηρωμάτων (αθήρη = χυλός), δηλαδή τη συσσώρευση λιπιδίων και φλεγμονωδών στοιχείων στον έσω χιτώνα του τοιχώματος των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών. Η αθηρωματική νόσος παραμένει κυρίαρχη αιτία θνητότητας και νοσηρότητας στις περισσότερες δυτικές κοινωνίες^{2,3} με συνεχώς αυξανόμενο κόστος διαχείρισης των ασθενών, είτε βιώνουν τις επιπλοκές της νόσου είτε παραμένουν

ασυμπτωματικοί.²³ Το γεγονός αυτό έχει δώσει ώθηση στην διεξαγωγή πολλών ερευνών για τη διερεύνηση των αιτιών και τις δυνατότητες πρόβλεψης της εξέλιξης της φυσικής πορείας της νόσου, ενώ μεγάλο πεδίο έρευνας έχει επίσης εστιάσει στην υποκλινική πρόιμη αθηρωμάτωση προκειμένου να ενισχυθούν οι προσπάθειες πρωτογενούς πρόληψης.

1.2 Στοιχεία ανατομίας και ιστολογίας του αρτηριακού τοιχώματος

Το τοίχωμα όλων των αρτηριών αποτελείται από τρία διαφορετικά ιστικά συστατικά: το ενδοθήλιο, τον μυϊκό ιστό και τον συνδετικό ιστό. Επιπρόσθετα παρουσιάζει ποικίλο ποσοστό ελαστικού ιστού ανάλογα με τη φύση της αρτηρίας.^{24,25} Τα τέσσερα αυτά είδη ιστών απαντώνται σε διαφορετικό ποσοστό το καθένα σε τρία ξεχωριστά ομόκεντρα στρώματα ή χιτώνες, το όνομα των οποίων δηλώνει τη σχετική τους θέση στο αρτηριακό τοίχωμα: τον έσω χιτώνα (tunica intima), τον μέσο χιτώνα (tunica media) και τον έξω χιτώνα (tunica adventitia). Οι μυϊκές αρτηρίες, στις οποίες ανήκουν οι καρωτίδες αρτηρίες, εμφανίζουν σε σχέση με τις ελαστικές αρτηρίες περισσότερες λείες μυϊκές ίνες και λιγότερη ελαστίνη στον μέσο χιτώνα (Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Μυϊκή αρτηρία (αριστερά) και ελαστική αρτηρία (δεξιά).²⁴

Έσω χιτώνας: Είναι ο εσωτερικός χιτώνας της αρτηρίας που έρχεται σε άμεση επαφή με το αίμα. Περιλαμβάνει το ενδοθήλιο, το υπενδοθηλιακό στρώμα και το έσω ελαστικό πέταλο (Εικόνες 1,2).

(α) Το ενδοθήλιο αποτελείται από έναν στοίχο ενδοθηλιακών κυττάρων (μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο) που στηρίζεται σε μια λεπτή βασική μεμβράνη. Βρίσκεται σε άμεση επαφή με το αίμα και λειτουργεί ταυτόχρονα ως λείο όριο και εκλεκτικός ημιδιαπερατός φραγμός στη διακίνηση μορίων και κυττάρων μεταξύ της αιματικής ροής και του αγγειακού τοιχώματος. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα να αντιδρούν σε ποικίλα χημικά και μηχανικά ερεθίσματα με την έκφραση ειδικών μορίων. Με τον τρόπο αυτό εξυπηρετούν και ρυθμίζουν σημαντικούς μηχανισμούς ομοιόστασης και μεγάλο αριθμό βιολογικών διεργασιών στο αγγειακό τοίχωμα,¹⁷ όπως τον αγγειακό τόνο και την αρτηριακή πίεση (μέσω της δράσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO),²⁶ της ενδοθηλίνης και της προστακυκλίνης^{27,28}), την καταστολή της απρόσφορης ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού (μέσω της παραγωγής αντιθρομβωτικών παραγόντων²⁹), τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση (μέσω της έκκρισης αυξητικών παραγόντων και αγγειοδραστικών ουσιών³⁰), δράσεις οι οποίες καταδεικνύουν τη γενικότερη αθηροπροστατευτική δράση του ενδοθηλίου.

(β) Το υπενδοθηλιακό στρώμα αποτελείται κυρίως από χαλαρό ινοελαστικό συνδετικό ιστό. Το πάχος του ποικίλει ανάλογα με την τοπογραφία, την ηλικία και την υφιστάμενη παθολογία και μπορεί να είναι από σχεδόν ανύπαρκτο, συνήθως στα νεογνά, έως γεωμετρικά κυρίαρχο στην αθηροσκλήρωση.

(γ) Το έσω ελαστικό πέταλο χωρίζει τον έσω από τον μέσο χιτώνα. Αποτελείται κυρίως από ελαστίνη και εμφανίζει ασυνέχειες στη δομή του επιτρέποντας τη διάχυση θρεπτικών -και μη- συστατικών βαθύτερα στο αρτηριακό τοίχωμα.

Ενώ σε νεαρά υγιή άτομα ο έσω χιτώνας είναι πολύ λεπτός και έχει αμελητέα συνεισφορά στις μηχανικές ιδιότητες του συμπαγούς τοιχώματος, σε μεγαλύτερες ηλικίες αυξάνει σε πάχος και

γίνεται περισσότερο άκαμπτος (αρτηριοσκλήρωση) ασκώντας πλέον σημαντική επίδραση στον καθορισμό των μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματος.

Εικόνα 2: Η φυσιολογική δομή του τοιχώματος των αρτηριών.

Μέσος χιτώνας: Εκτείνεται μεταξύ του έσω και του έξω χιτώνα από τους οποίους χωρίζεται στις μυϊκές αρτηρίες με το έσω και έξω ελαστικό πέταλο αντίστοιχα (Εικόνες 1,2). Αποτελείται από ένα περίπλοκο τρισδιάστατο δίκτυο λείων μυϊκών κυττάρων, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs) που είναι ελικοειδώς διατεταγμένα σε πολλαπλές, έως και 40, συγκεντρικές στιβάδες. Πολλά από τα λεία αυτά μυϊκά κύτταρα συνδέονται μέσω μυοεπιθηλιακών συνδέσμων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα του έσω χιτώνα εξασφαλίζοντας μια δίοδο επικοινωνίας διαμέσου του έσω ελαστικού πετάλου. Ο μέσος χιτώνας περιέχει επίσης ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης σε μέτριες και μικρές ποσότητες αντίστοιχα. Ο

προσανατολισμός και οι συνδέσεις μεταξύ των λείων μυϊκών κυττάρων, των ινών κολλαγόνου και ελαστίνης και των ελαστικών πετάλων συγκροτούν μια συνεχή ινώδη έλικα, η οποία θεωρείται σχεδόν κυκλωτερής. Η διάταξη αυτή προσδίδει στον μέσο χιτώνα ενισχυμένη αντοχή σε ισχυρά φορτία που επάγουν κυκλωτερή τάση. Η ρυθμιστική σύσπαση ή χάλαση των λείων μυϊκών ινών επηρεάζει τη διάμετρο του αγγείου και έχει άμεση επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Το πιο σημαντικό μηχανικό ερέθισμα που επάγει αλλαγές στον τόνο των VSMC είναι μια ξαφνική αύξηση της πίεσης του αίματος. Τα VSMCs αντιδρούν στην ξαφνική παραμόρφωσή τους με άμεση σύσπαση, η οποία καλείται μυογενής αντίδραση, με στόχο την προστασία της αρτηρίας. Όταν τα VSMCs δεν είναι υπό διέγερση βρίσκονται σε κατάσταση ελαφριάς συστολής (βασικός VSMCs τόνος). Από μηχανικής άποψης ο μέσος είναι ο σημαντικότερος χιτώνας μιας υγιούς αρτηρίας και ποικίλει σε μέγεθος ανάλογα με τη λειτουργικότητα των αρτηριών.

Έξω χιτώνας: Είναι ο εξωτερικός χιτώνας της αρτηρίας και αποτελείται κυρίως από ινοβλάστες, κολλαγόνο, ελαστικές ίνες και ινοκύτταρα, τα οποία περιβάλλονται από μικροσκοπικά αγγεία αγγείων (vasa vasorum), νεύρα και λεμφαγγεία (Εικόνες 1,2). Το πάχος του έξω χιτώνα είναι μεγαλύτερο στις μυϊκές αρτηρίες σε σχέση με τις ελαστικές. Σε χαμηλές πιέσεις οι ίνες κολλαγόνου συμπτύσσονται καθιστώντας τον έξω χιτώνα πιο ελαστικό από τον μέσο. Αντίθετα σε ισχυρές τοιχωματικές πιέσεις οι ίνες κολλαγόνου επιμηκύνονται φθάνοντας στο όριο της ελαστικότητάς τους, με αποτέλεσμα ο έξω χιτώνας να μετατρέπεται σε ένα άκαμπτο περίβλημα το οποίο προστατεύει το αγγείο από περαιτέρω επιμήκυνση και ρήξη.

1.3 Παθοφυσιολογία των αθηρωματικών βλαβών

Η αθηρωματική νόσος αναπτύσσεται σε διάρκεια πολλών ετών, συνήθως δεκαετιών, αρχίζοντας από τα πρώτα χρόνια ζωής του ανθρώπου³¹.

Ο Αμερικανικός Καρδιολογικός Σύλλογος (American Heart Association, AHA, Committee on Vascular Lesions) προτείνει οχτώ στάδια ανάπτυξης των αθηρωματικών αλλοιώσεων (τύπου I έως τύπου VIII)^{32,33} (Εικόνα 3).

Εικόνα 3: Στάδια ανάπτυξης των αθηρωματικών αλλοιώσεων.³²

1. *Βλάβες τύπου I*: αρχικές βλάβες. Είναι ορατές μόνο με το μικροσκόπιο. Περιλαμβάνουν εναποθέσεις λιπιδίων και μικρές ομάδες με αφρώδη κύτταρα στον έσω χιτώνα.

2. *Βλάβες τύπου II*: λιπώδεις γραμμώσεις (fatty streaks). Είναι μακροσκοπικά ορατές ως υποκίτρινες λωρίδες, ταινίες ή κηλίδες στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών (Εικόνα 4). Περιέχουν πολλά αφρώδη μακροφάγα κύτταρα που στοιχίζονται υπενδοθηλιακά σε στρώματα μαζί με μερικά αφρώδη λεία μυϊκά κύτταρα.

Εικόνα 4: Λιπώδεις γραμμώσεις. (Προσαρμοσμένη από <http://wwwf.imperial.ac.uk/~ajm8/BioFluids/Pictures/>)

3. *Βλάβες τύπου III*: ενδιάμεσες βλάβες ή προαθηρώματα. Χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα είναι η εξωκυττάρια παρουσία λιπιδίων ανάμεσα στις στιβάδες των λείων μυϊκών κυττάρων.

Τα στάδια 1-3 θεωρούνται πρόδρομα των προχωρημένων αλλοιώσεων, αλλά δεν δίνουν κλινικά συμπτώματα και θεωρούνται ως ένα βαθμό αναστρέψιμα.

4. *Βλάβες τύπου IV*: αθηρώματα. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο και τη συσσώρευση περισσότερων λιπιδίων εξωκυττάρια, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός καλά αφοριζόμενου πυρήνα λιπιδίων, του λιπώδους πυρήνα. Η επιφάνεια της πλάκας καλύπτεται από τον προϋπάρχοντα έσω χιτώνα.

5. *Βλάβες τύπου V*. Χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη ινώδους ιστού, κυρίως κολλαγόνου, στην περιοχή του έσω χιτώνα που παρεμβάλλεται μεταξύ του λιπώδους πυρήνα και του αυλού της αρτηρίας (ινώδης κάψα).

6. *Βλάβες τύπου VI*: επιπλεγμένη αθηρωματική πλάκα. Πρόκειται για αθηρωματικές πλάκες που έχουν επιπλακεί με ρήξη της επιφάνειάς τους, ενδοπλακική αιμορραγία ή θρόμβωση.

7. *Βλάβες τύπου VII*. Κυριαρχεί η ασβέστωση.

8. *Βλάβες τύπου VIII*. Κυριαρχούν οι ινώδεις μεταβολές.

1.3.1 Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Βασικό ρόλο στην αθηρογένεση παίζει το ενδοθήλιο των αρτηριών. Το ενδοθήλιο χρησιμεύει ως εκλεκτικός φραγμός μεταξύ της αιματικής κυκλοφορίας και του αγγειακού τοιχώματος και συγχρόνως έχει σημαντικό λειτουργικό ρόλο αντιδρώντας σε ποικίλα χημικά και μηχανικά ερεθίσματα με την έκφραση ειδικών μορίων που προάγουν φλεγμονώδεις διεργασίες, τη θρόμβωση και την αναγέννηση του αγγείου.^{8,34} Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, κατά την έναρξη της αθηρωματικής νόσου, χαρακτηρίζεται από αυξημένη σύνθεση αγγειοσυσπαστικών ουσιών και ελαττωμένη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, αύξηση της διαπερατότητάς του στις λιποπρωτεΐνες ή άλλες ουσίες και σε κύτταρα του αίματος, εξασθένηση της θρομβοαντίστασης, προσκόλληση των μονοκυττάρων και των αιμοπεταλίων στην ενδοθηλιακή στιβάδα και υπερπλασία των κυτταρικών στοιχείων του αρτηριακού τοιχώματος.

1.3.2 Πρώιμες αλλοιώσεις

Πρώιμες αθηρωματικές αλλοιώσεις έχουν βρεθεί σε νεκροτομικό υλικό νέων υγιών ατόμων στην αορτή από την πρώτη κιόλας δεκαετία της ζωής ή ακόμη και στην εμβρυική ζωή, στις στεφανιαίες αρτηρίες κατά τη δεύτερη δεκαετία και στα αγγεία του εγκεφάλου την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής.³⁵ Κύρια πηγή των λιπιδίων της αθηρωματικής πλάκας θεωρείται ότι είναι τα σωματίδια χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) της αιματικής κυκλοφορίας που παγιδεύονται στον υπενδοθηλιακό χώρο.^{36,37} Τα σωματίδια LDL (LDL, κατάλοιπα των VLDL και των χυλομικρών, Lp(a), IDL) διαπερνούν στο αγγειακό τοίχωμα, είτε με παθητική διάχυση διαμέσου του ενδοθηλίου είτε με ενδοκυττάρωση διαμέσου υποδοχέων. Μέσω ιονικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της απολιποπρωτεΐνης B (apo-B) που περιέχουν με τις πρωτεογλυκάνες, τις ίνες κολλαγόνου και τη φιβρονεκτίνη της θεμέλιας ουσίας του αγγειακού τοιχώματος, τα σωματίδια LDL συγκρατούνται (παγιδεύονται) στον υπενδοθηλιακό χώρο όπου υφίστανται εκτεταμένες τροποποιήσεις του μορίου τους (οξειδωση,

πρωτεόλυση, συσσωμάτωση και λιπόλυση).^{38,39} Τα ελάχιστα οξειδωμένα σωματίδια LDL (mmLDL) αναγνωρίζονται από υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από τη συσσώρευση των mmLDL κι εκφράζουν στην επιφάνειά τους προς τον αγγειακό αυλό μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (VCAM-1, ICAM-1, σελεκτίνες E και κυρίως P) και αυξητικούς παράγοντες που προσελκύουν μονοκύτταρα αλλά και T λεμφοκύτταρα από τον αυλό προς το αγγειακό τοίχωμα.^{40,41} Αντίθετα, τα έντονα οξειδωμένα σωματίδια LDL (oxLDL) αναγνωρίζονται μόνο από υποδοχείς «scavenger» (SR) που εκφράζονται στα μακροφάγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος.⁴²

Τα μονοκύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα προσφύονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και με τη βοήθεια ειδικών πρωτεϊνικών μορίων (χημειοκινών) εισέρχονται στον υπενδοθηλιακό χώρο. Μόλις τα μονοκύτταρα εισέλθουν στον έσω χιτώνα μετατρέπονται σε μακροφάγα και εκφράζουν SR υποδοχείς. Τα oxLDL αναγνωρίζονται από τους SR υποδοχείς των μακροφάγων και προσλαμβάνονται από αυτά με αποτέλεσμα τα μακροφάγα να μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Η προοδευτική ενδο- και εξωκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό των λιπωδών γραμμώσεων (fatty streaks) που αντιστοιχούν σε υποκίτρινες επιμήκεις υπεργέρσεις του έσω χιτώνα.

1.3.3 Ανάπτυξη του αθηρώματος

Καθώς η συσσώρευση λιπιδίων συνεχίζεται μέσα και έξω από τα μακροφάγα, κυττοκίνες και αυξητικοί παράγοντες (π.χ. PDGF) που προέρχονται από τα διεγερμένα μακροφάγα, τα T λεμφοκύτταρα και τις τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες προάγουν τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων διαμέσου του μερικώς κατακερματισμένου και εκφυλισμένου έσω ελαστικού πετάλου από τον μέσο χιτώνα του αγγείου προς τον έσω, τον πολλαπλασιασμό αυτών και τη μετατροπή τους σε έναν εκκριτικό φαινότυπο.⁸ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την περιχαράκωση της βλάβης και τη δημιουργία ινώδους κάψας, η οποία σχηματίζεται από ίνες κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες, ενεργοποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα και παράγοντες φλεγμονής. Η βλάβη που δημιουργείται ονομάζεται **αθηρωματική πλάκα** και

αποτελείται από έναν πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια που περιβάλλεται από την ινώδη κάψα (Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Η παθοφυσιολογία των αθηρωματικών βλαβών.²⁵

Οι παραπάνω διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την προοδευτική αργή διόγκωση της αθηρωματικής πλάκας. Σε αυτό το περιβάλλον τα μακροφάγα υφίστανται λύση με αποτέλεσμα την εξωκυττάρωση πρωτεολυτικών ενζύμων και τη δημιουργία ενός πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα εντός της ινώδους κάψας. Σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη συσσώρευση λιπιδίων, η πλάκα γίνεται πολύπλοκη περιέχοντας περιοχές με συσσωρεύματα λίπους,

νεκρωτικά ράκη, παράγοντες χρόνιας φλεγμονής και επασβεστώσεις. Στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονής και επούλωσης των ιστών εντός της αθηρωματικής πλάκας λαμβάνει χώρα και η νεοαγγειογένεση. Ο κύκλος των διεργασιών αυτών διατηρείται από μικρές ενδοπλακικές αιμορραγίες, οι οποίες υφιστάμενες επούλωση κινητοποιούν και ανανεώνουν τη διήθηση μακροφάγων, την ίνωση, την επασβεστώση και την εξέλιξη της πλάκας. Οι ενδοπλακικές αιμορραγίες μπορεί ακόμη να προκαλέσουν αιφνίδια διόγκωση της πλάκας με περαιτέρω στένωση ή και πλήρη απόφραξη του αυλού ή ρήξη του ινώδους χιτώνα και σχηματισμό αθηροεμβόλων. Το έλκος που δημιουργείται με τη, συμπτωματική ή μη, ρήξη της επιφάνειας της πλάκας αποτελεί πυρήνα συσσώρευσης αιμοπεταλίων και θρομβωτικού υλικού με συνέπεια ο ασθενής να εκτίθεται σε κίνδυνο για περαιτέρω εμβολικά επεισόδια.

Ο ρόλος του έξω χιτώνα στην αθηροσκλήρωση είχε αρχικά υποτιμηθεί. Ωστόσο, η εμπλοκή αυτού του πλούσιου σε συνδετικό ιστό στρώματος, που φιλοξενεί εκτός από τους ινοβλάστες, τα αγγεία αγγείων, λεμφικά αγγεία, μαστοκύτταρα, νεύρα και προγονικά κύτταρα είναι πολύ σημαντική. Ενάμιση αιώνα περίπου πριν ο Koester είχε παρατηρήσει πρώτος τη σχέση ανάμεσα στην αθηρωμάτωση και την ενδοπλακική νεοαγγειογένεση.⁴³ Τα αγγεία αγγείων αποτελούν την πηγή των νεοαγγείων που σχηματίζονται στην αθηρωματική πλάκα παρέχοντας οξυγόνο και θρεπτικά στοιχεία στα παρόντα στο υποξικό μικροπεριβάλλον του αθηρώματος κύτταρα, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αυτού. Η νεοαγγειογένεση της αθηρωματικής πλάκας λαμβάνει χώρα ήδη από τις πρώτες φάσεις της αθηροσκλήρωσης.

Κατά τη διαδικασία αύξησης του λιπώδους πυρήνα και της ινώδους κάψας, η αρτηρία διατείνεται εξωτερικά προκειμένου η αναπτυσσόμενη πλάκα να μην προκαλέσει στένωση του αυλού. Η αύξηση της ολικής περιφέρειας της αρτηρίας με σκοπό τη διατήρηση του μεγέθους του αυλού ονομάζεται θετική ή αντισταθμιστική αναδιαμόρφωση (positive/compensative remodeling). Ωστόσο υπάρχει ένα όριο, όταν η επιφάνεια της πλάκας καλύπτει ποσοστό $\approx$ 40% της επιφάνειας που περιγράφεται από την έσω ελαστική μεμβράνη της αρτηρίας, πέρα από το οποίο περαιτέρω αύξηση οδηγεί μοιραία σε στένωση του αυλού.⁴⁴

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικές μελέτες τα τελευταία 50 χρόνια έχουν αναγνωρίσει πολλούς παράγοντες κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, με κορυφαία τη μελέτη "Framingham Heart Study" στις αρχές της δεκαετίας του '60 η οποία προσδιόρισε την ποσοτική σημασία των αποκαλούμενων παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.⁴ Αυτοί περιλαμβάνουν: (α) μη τροποποιήσιμους δημογραφικούς παράγοντες, όπως την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό, και (β) τροποποιήσιμους συστηματικούς παράγοντες κινδύνου, όπως τη δυσλιπιδαιμία (υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, υψηλός τίτλος χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών), την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διάβητη και την αντίσταση στην ινσουλίνη, το κάπνισμα, την παχυσαρκία και την καθιστική ζωή.

Τα τελευταία χρόνια ως δείκτες αυξημένου κινδύνου για αθηροσκλήρωση αναφέρονται επίσης η ομοκυστεΐνη, οι νεότεροι λιποπρωτεϊνικοί δείκτες [λιποπρωτεΐνη (a), apoB], οι δείκτες αιμόστασης και ινωδόλυσης (ινωδογόνο, PAI-1, t-PA, D-dimers) και οι δείκτες φλεγμονής (hs-CRP, IL-6, ICAM-1). Εντούτοις, προς το παρόν οι νέοι αυτοί παράγοντες προσθέτουν λίγο στα προγνωστικά μοντέλα που βασίζονται στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου και η αξία τους στη βελτίωση της πρόβλεψης κινδύνου απομένει να αποδειχθεί.⁴⁵

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας² και οι αναθεωρημένες οδηγίες (2011 και 2013) της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association, AHA) και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (American College of Cardiology, ACC)^{46,47} θέτουν ως σαφή στόχο για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων τη δραστική μείωση του κινδύνου νόσησης με τη ρύθμιση των τροποποιήσιμων παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.

Εντούτοις, το μεγαλύτερο μέρος της μεταβλητότητας στην έκταση της αθηρωματικής νόσου δεν εξηγείται από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Η συνολική περιοχή πλάκας (total plaque area, TPA) που μετράται συνήθως στον καρωτιδικό διχασμό συνιστά

έναν από τους εναλλακτικούς δείκτες του αθηροσκληρωτικού φορτίου και αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁴⁸ Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη 1.790 ατόμων χωρίς Α.Ε.Ε. μόνο το 18,8% της μεταβλητότητας του TPA στο τοίχωμα της κοινής και έσω καρωτίδας αρτηρίας μπορούσε να εξηγηθεί από τους συστηματικούς και δημογραφικούς παράγοντες κίνδυνου.⁴⁹

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT) της κοινής καρωτίδας αρτηρίας είναι ένας ευρέως αποδεκτός δείκτης αθηροσκλήρωσης¹¹ (π.χ. μελέτη ARIC,⁵⁰ μελέτη Rotterdam,⁵¹ μελέτη MESA¹²) που αντανακλά, σε σχέση με τον TPA πρωιμότερα στάδια της νόσου. Παρόμοια με τον TPA, το μεγαλύτερο ποσοστό (>60%) της μεταβλητότητας του CCA IMT δεν εξηγείται από τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου, ιδιαίτερα όταν μετράται σε περιοχές ελεύθερες αθηρωματικών πλακών.^{11,14,15,52}

Μια μεγάλη μελέτη σε νέους ενήλικες, η "CARDIA study", έδειξε ότι οι παραδοσιακοί συστηματικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου εξηγούν μόλις το 27% του IMT στην CCA και έχουν ασθενέστερες συσχετίσεις με το IMT στον καρωτιδικό βολβό και στην ICA, εύρημα που οι ερευνητές απέδωσαν πιθανά στη γεωμετρία και στις προκύπτουσες τοπικές αιμοδυναμικές διαφορές.⁵²

1.5 Γεωμετρικός κίνδυνος

Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι συστηματικής φύσης κι επομένως τα διαφορετικά τμήματα του αρτηριακού δικτύου εκτίθενται σε ισοδύναμο συστηματικό κίνδυνο. Εντούτοις η αθηροσκλήρωση, όπως έχει φανεί σε πολλές παθολογικές μελέτες, είναι μία γεωμετρικά τοπική νόσος γεγονός που είχαν επισημάνει οι Rokitsky και Virchow περισσότερο από ενάμιση αιώνα πριν. Η κατανομή των αθηρωματικών πλακών δεν είναι ομοιογενής και τυχαία στο αρτηριακό δίκτυο. Αντίθετα υπάρχουν έντονες διαφορές στον επιπολασμό των αρτηριακών διαμερισμάτων που προσβάλλονται (π.χ. καρωτιδικός διχασμός, στεφανιαίες αρτηρίες, αορτή),^{5,6,53,54} ασυμμετρία κατανομής στο ίδιο άτομο μεταξύ δεξιάς και αριστερής πλευράς^{55,56,57} και εστιακή ανάπτυξη σημαντικών βλαβών σε ορισμένα ευπαθή

σημεία (π.χ. στο έξω τοίχωμα διχασμών, σε κλάδους που εκφύονται σχετικά κάθετα ή στο έσω τοίχωμα αρτηριών με καμπυλότητα),^{5,6,7} ενώ γειτονικές περιοχές φαίνεται να είναι εντελώς ανέπαφες (Εικόνα 6).

Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των κυρίαρχων ανατομικών θέσεων (μαύρο) και της κατανομής της αθηρωματικής νόσου στα τέσσερα κύρια αρτηριακά διαμερίσματα του σώματος.⁷

Ούτε οι ιδιότητες του αίματος, ούτε οι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να ποικίλλουν σημαντικά σε τέτοια τάξη μεγέθους ώστε να εξηγούν τη χωρική αυτή ετερογένεια. Η τοπική γεωμετρία και οι μεταβολές στα τοπικά πρότυπα ροής αποτέλεσαν μία πιθανή εξήγηση κι ένα ολόκληρο πεδίο μελέτης έκανε την εμφάνισή του συσχετίζοντας την αθηρωματική νόσο με τις τοπικές αιμορρολογικές συνθήκες "αιμοδυναμική υπόθεση" και την τοπική γεωμετρία των αγγείων "υπόθεση του γεωμετρικού κινδύνου".^{16,17,19}

Κεφάλαιο 2: Στοιχεία Αιμοδυναμικής και Αγγειακής Μηχανικής

2.1 Βασικές έννοιες φυσικής

Με τον όρο τάση (stress) εννοούμε τη δύναμη που ασκείται σε μία καθορισμένη επιφάνεια διαιρεμένη προς το εμβαδόν της επιφάνειας αυτής. Μονάδα μέτρησης της τάσης στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων είναι το Newton ανά τετραγωνικό μέτρο (N/m^2) ή Pascal ($1\text{Pa} = 10 \text{ dynes/cm}^2$). Η τοιχωματική τάση (wall stress) και η καταπόνηση του αρτηριακού τοιχώματος (wall strain) αποτελούν αδιαμφισβήτητους μάρτυρες της επίδρασης δυνάμεων στο αρτηριακό τοίχωμα. Η μέτρησή τους (κυρίως της τάσης) παρουσιάζουν μεγάλο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς οι μεταβολές τους σχετίζονται αποδεδειγμένα με παθολογικές καταστάσεις μεταξύ των οποίων και η αθηρωμάτωση.

2.1.1 Ιδιότητες των ρευστών

Το ιξώδες είναι η ιδιότητα που δίνει στο ρευστό μέσο τη δυνατότητα να αντιστέκεται σε κάθε προσπάθεια αλλαγής της μορφής του. Στη φύση δεν υπάρχει κανένα ρευστό με ιξώδες μηδέν και η ροή των πραγματικών ρευστών ονομάζεται ιξώδης.

Σύμφωνα με τη συνθήκη μηδενικής ολίσθησης, τα πραγματικά ρευστά αποκτούν στα σημεία επαφής τους με τα στερεά τοιχώματα την ταχύτητα του τοιχώματος (μηδέν). Όσο απομακρυνόμαστε από τη στερεή επιφάνεια, η ταχύτητα του ρευστού αυξάνεται συνεχώς έως ότου αποκτήσει μία οριακή τιμή (v_∞), οπότε και παραμένει σταθερή (Εικόνα 7).

Εικόνα 7: Ιξώδης ροή σε μια επίπεδη επιφάνεια. Η ταχύτητα του ρευστού στα σημεία επαφής του με την επιφάνεια είναι μηδέν κι αυξάνεται καθώς απομακρυνόμαστε από αυτή στον

άξονα y ως μια οριακή τιμή (v_∞). Το πάχος του οριακού στρώματος (δ) αυξάνεται κατά τη διεύθυνση της ροής (θέσεις $x=0$, $x=1$, $x=2$).

2.1.2 Είδη ροής

Η ιξώδης ροή διακρίνεται σε: (α) **Στρωτή (laminar)** ροή, στην οποία τα σωματίδια του ρευστού κινούνται ομαλά και κατά στρώματα (lamina) σε μορφή ομόκεντρων κυλινδρικών δακτυλίων, σε (β) **Διαταραγμένη στρωτή (disturbed laminar)** ροή που εμφανίζει στροβιλισμούς (vortices) αλλά διατηρεί συνεκτικές δομές και σε (γ) **Τυρβώδη (turbulent)** ροή κατά την οποία τα σωματίδια του ρευστού κινούνται σε ακανόνιστες τροχιές προς όλες τις κατευθύνσεις με εντελώς τυχαίο τρόπο.

Σε έναν αγωγό κυλινδρικής διατομής το στρώμα του ρευστού που βρίσκεται σε επαφή με το τοίχωμα αναφέρεται ως οριακή στοιβάδα. Η οριακή στοιβάδα υπόκειται σε αλληλεπιδράσεις τριβής με το τοίχωμα και ιξώδεις δυνάμεις που αναπτύσσονται από το ταχύτερα κινούμενο ρευστό προς το κέντρο του κυλινδρικού αγωγού. Όταν η γεωμετρία του αγωγού αλλάξει απότομα, όπως σε καμπυλότητες και διχασμούς ή σε μεταβολή της διαμέτρου, δημιουργούνται μικρές διαβαθμίσεις πίεσης οι οποίες αναγκάζουν την οριακή στοιβάδα να σταματήσει ή να αλλάξει κατεύθυνση. Η κατάσταση αυτή έχει ως αποτέλεσμα ένα σύνθετο, τοπικά περιορισμένο πρότυπο ροής που ονομάζεται διαχωρισμός της ροής⁵⁸ (Εικόνα 8).

Εικόνα 8: Διαχωρισμός της ροής σε διχασμούς ή αρτηρίες με έντονη καμπυλότητα.

2.2 Δυνάμεις επί του αρτηριακού τοιχώματος

Το τοίχωμα κάθε αρτηρίας δέχεται την επίδραση εξωτερικών δυνάμεων και ασκεί, στα πλαίσια αλληλεπιδράσεων, ανάλογες δυνάμεις α) στους περιβάλλοντες ιστούς (αλληλεπιδράσεις "στερεού με στερεό") και β) στο ρέον αίμα που πληρεί τον αγγειακό αυλό (αλληλεπιδράσεις "στερεού με ρευστό").¹⁸

Η πίεση του αίματος προκαλεί μηχανικές τάσεις οι οποίες επιφέρουν παραμορφώσεις στο αρτηριακό τοίχωμα. Τέτοιου είδους τάσεις στην αξονική και περιφερική διεύθυνση προκαλούν επιμήκυνση του τοιχώματος, ενώ στην ακτινική διεύθυνση έχουν ως αποτέλεσμα τη συμπίεση του τοιχώματος, φαινόμενο το οποίο ενισχύεται από τη σχετική ακαμψία του έξω χιτώνα.

Κατά την ακτινική διεύθυνση το αρτηριακό τοίχωμα δέχεται τη δράση των εξής εξωγενών δυνάμεων: (1) της δύναμης προς τα έξω που αντιστοιχεί στην πίεση του αίματος, και (2) της δύναμης προς τα έσω που ασκείται από τους περιβάλλοντες ιστούς. Η ακτινική δύναμη που οφείλεται στους περιβάλλοντες ιστούς δεν είναι αμελητέα *in vivo* και αντισταθμίζει ένα σημαντικό ποσοστό (τουλάχιστον 50%, ακόμη και 70%) της ενδοαυλικής πίεσης του αίματος περιορίζοντας την ακτινική τάση και καταπόνηση.⁵⁹ Η υδροστατική πίεση του αίματος λόγω της εξάρτησής της από τη θέση του σώματος και της σχετικά μικρής διαμέτρου (ακτινικό "βάθος") όλων των αρτηριών μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα και ο όρος λαμβάνει την έννοια της δύναμης που αντιστοιχεί στη μετάδοση της ενδοαυλικής πίεσης του αίματος σε όλο το πάχος του αρτηριακού τοιχώματος. Η πίεση του αίματος διατείνει το κυλινδρόμορφο αγγείο αυξάνοντας την ακτίνα του και το αγγείο ανθίσταται αναπτύσσοντας μια εσωτερική τάση περιφερικής μορφής (circumferential) που ονομάζεται εφελκυστική δύναμη (tensile stress). Η εφελκυστική δύναμη ασκείται σε κατεύθυνση εφαπτόμενη προς το αγγειακό τοίχωμα και κάθετη προς τον επιμήκη άξονα του αγγείου (Εικόνα 9) και έχει την τάση να προκαλέσει θεωρητικά ένα «σκίσιμο» του αγγείου κατά τον επιμήκη άξονα του τοιχώματος.

Εικόνα 9: Πίεση (P) και εφελκυστική τάση (T) σε ένα κυλινδρικό αγγείο.

Γενικά, η ενδοαυλική πίεση διατείνει το αγγείο μέχρι να εξισορροπηθεί από την εφελκυστική τάση του τοιχώματος, η οποία αντιτίθεται στη διατατική δύναμη της ενδοαυλικής πίεσης.⁶⁰ Η εφελκυστική τάση έχει επίσης συσχετισθεί με τη σύσταση και τη δομή του αρτηριακού τοιχώματος.⁶⁰ Σε πειραματικές διατάξεις έχει παρατηρηθεί ότι σε πιέσεις χαμηλότερες της μέσης φυσιολογικής διαστολικής πίεσης το μέτρο ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος είναι παρόμοιο με αυτό των ινών ελαστίνης. Σε τιμές πιέσεων μεταξύ διαστολικής και συστολικής πίεσης το μέτρο ελαστικότητας αυξάνεται γρήγορα, ενώ σε πιέσεις ανώτερες της συστολικής πίεσης το μέτρο ελαστικότητας είναι σχεδόν ίδιο με αυτό των ινών κολλαγόνου.

Αντίθετα με τις κάθετες δυνάμεις που εμφανίζονται λόγω της πίεσης του αίματος, η αιματική ροή δημιουργεί μέσω τριβής και αντίστασης εφαπτόμενες δυνάμεις στην επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος. Το μέγεθος των δυνάμεων αυτών εξαρτάται από παράγοντες όπως η τοπική γεωμετρία του αγγείου, η ταχύτητα της αιματικής ροής και ο συντελεστής ιξώδους του αίματος. Καθώς το αίμα ρέει παράλληλα με το αγγειακό ενδοθήλιο, στην ενδοθηλιακή επιφάνεια αναπτύσσεται μια αξονική δύναμη και μια μορφή "αντίδρασης" του ενδοθηλίου που στόχο έχει την επιβράδυνση της αιματικής ροής.⁶¹ Η παραγόμενη τοιχωματική διατμητική τάση (wall shear stress, WSS)¹⁹ είναι η εφαπτόμενη δύναμη τριβής ανά μονάδα επιφανείας που ασκείται από το ρέον αίμα στην ενδοαυλική επιφάνεια του ενδοθηλίου με κατεύθυνση αυτή της ροής (Εικόνα 10). Η διατμητική τοιχωματική τάση έχει γίνει κύριο αντικείμενο μελέτης στην προσπάθεια διερεύνησης της αιμοδυναμικής υπόθεσης της αθηροσκλήρωσης και αναλύεται περαιτέρω στο επόμενο κεφάλαιο.

Εικόνα 10: Το ρέον αίμα ασκεί στην ενδοθηλιακή επιφάνεια του αγγείου μία τάση με δύο συνιστώσες: μία κάθετη, την πίεση (P), και μία εφαπτόμενη, τη διατμητική τάση (shear stress, τ_w).

Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζονται συνοπτικά οι βιομηχανικές δυνάμεις που επιδρούν στο αρτηριακό τοίχωμα (Εικόνα 11).

Εικόνα 11: Η πίεση του αίματος παράγει μια δύναμη κάθετη στην επιφάνεια του τοιχώματος με αποτέλεσμα την περιφερική διάταση της κυλινδρικής δομής και την ανάπτυξη της περιφερικής (circumferential) τάσης. Η δύναμη που αναπτύσσεται από τη διαφορά ανάμεσα στην κίνηση του αίματος και το μη κινητό τοίχωμα οδηγεί σε τάση παράλληλα προς την επιφάνεια του ενδοθηλίου, που ονομάζεται διατμητική τάση (shear stress). Η τοιχωματική διατμητική τάση ασκεί τις κύριες επιδράσεις της μέσω της ενεργοποίησης μηχανοευαίσθητων υποδοχέων και μονοπατιών σηματοδότησης του ενδοθηλίου.¹⁸

2.3 Αιμοδυναμική και πρόωμη αθηρωματική νόσος

Ο ρόλος της δυναμικής των ρευστών στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης έχει τις σύγχρονες ρίζες του στις αρχές της δεκαετίας του '60, όταν διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ο διαχωρισμός της αιματικής ροής σε σημεία διχασμών, καμπυλότητας ή αύξηση της εγκάρσιας διατομής των αρτηριών σχετίζεται με τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών. Διάφορες αιμοδυναμικές παράμετροι και η επίδραση αυτών στη δομή και τη λειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος έχουν γίνει αντικείμενο πολλών ερευνών σε *in vitro* και *in vivo* συνθήκες, σε πειραματικά μοντέλα, σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, με μεθόδους που επιτρέπουν την απευθείας μέτρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων ή τον υπολογισμό τους με μεθόδους προσομοίωσης της ροής (υπολογιστική ρευστομηχανική). Στις προσπάθειες διερεύνησης της αιμοδυναμικής υπόθεσης της αθηροσκλήρωσης κύριο αντικείμενο μελέτης είναι η τοιχωματική διατμητική τάση.¹⁹

2.4 Τοιχωματική διατμητική τάση και εντόπιση των αθηρωματικών βλαβών

Προς τα τέλη της δεκαετίας του '60 και αρχές του '70 δύο αντικρουόμενες θεωρίες προτάθηκαν για να εξηγήσουν την υποκείμενη αιμοδυναμική θεώρηση της γεωμετρικά τοπικής κατανομής των αθηρωματικών βλαβών. Η πρώτη υπόθεση διατυπώθηκε από τον Fry και τους συνεργάτες του και θεώρησε σαν αιτία αθηροσκλήρωσης την πολύ υψηλή διατμητική τάση (400 dyne/cm^2) η οποία προκαλεί άμεσο τραυματισμό και απογύμνωση του ενδοθηλίου και αύξηση της διαπερατότητας του αγγειακού τοιχώματος.^{62,63} Τα φαινόμενα επιβεβαιώθηκαν πειραματικά σε αορτές σκύλων όταν αυτές εκτέθηκαν σε διατμητική τάση μεγέθους $\approx 40 \text{ Pa}$.^{62,63} Σημειώνεται ωστόσο ότι οι τιμές αυτές είναι πολύ υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται στις ανθρώπινες αρτηρίες υπό φυσιολογικές συνθήκες ($< 10 \text{ Pa}$).

Η δεύτερη, και σήμερα επικρατούσα υπόθεση, προτάθηκε από τον Caro και τους συνεργάτες του και θεωρεί ότι η χαμηλή τοιχωματική διατμητική τάση είναι το αθηρογόνο χαρακτηριστικό της διαταραγμένης αιματικής ροής.^{64,65,66} Μελετώντας νεκροτομικό υλικό οι

ερευνητές έδειξαν ότι οι πρώιμες αθηρωματικές αλλοιώσεις στους κλάδους της κοιλιακής αορτής είχαν δημιουργηθεί σε περιοχές στις οποίες η τοιχωματική τάση αναμενόταν να είναι χαμηλή.⁶⁴ Υποστήριξαν λοιπόν την υπόθεση ότι η συσσώρευση λιποπρωτεϊνών στον έσω χιτώνα οφείλεται στην παθολογική μεταφορά ουσιών από το αίμα λόγω της χαμηλής διατμητικής τάσης που αναπτύσσεται.⁶⁶ Έκτοτε, πολυάριθμες μελέτες επιβεβαίωσαν τη θεωρία ότι η αθηρωματική νόσος συμβαίνει σε περιοχές που εκτίθενται σε χαμηλή διατμητική τάση.^{5,67} Ο Ku και οι συνεργάτες του⁶⁷ συμπλήρωσαν την παραπάνω υπόθεση με τη μελέτη τους δείχνοντας ότι η εντόπιση των αθηρωματικών πλακών σχετίζεται επίσης με την ταλαντευόμενη διατμητική τάση.

Η χαμηλή διατμητική τάση (low WSS) αφορά σε τοιχωματική διατμητική τάση μονής κατεύθυνσης σε κάθε δεδομένο σημείο αλλά με περιοδικές διακυμάνσεις του μεγέθους της οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη μέση τιμή αυτής.⁶⁸ Τυπικά συναντάται στις εσωτερικές περιοχές καμπυλότητας των αρτηριών καθώς και σε προστενωτικές περιοχές. Η ταλαντευόμενη διατμητική τάση (oscillatory WSS) χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές στην κατεύθυνση και στο μέγεθος της διατμητικής τάσης μεταξύ συστολής και διαστολής και συναντάται κυρίως σε μεταστενωτικές περιοχές, στα πλάγια τοιχώματα των διχασμών και στα εγγύς τμήματα των πλάγιων κλάδων.⁶⁷

Από τις πρώτες μελέτες έγινε γρήγορα φανερό ότι οι αθηρωματικές βλάβες εντοπίζονται σε περιοχές με χαμηλή διατμητική τάση ως αποτέλεσμα αργής ή διαταραγμένης ροής, στην κοιλιακή αορτή και τον αορτολαγόνιο διχασμό,^{69,70,71} στον καρωτιδικό διχασμό^{72,73,74} και τις στεφανιαίες αρτηρίες.^{75,76,77} Κοινό χαρακτηριστικό σε όλες αυτές τις θέσεις του αρτηριακού δικτύου είναι ότι η αθηρογένεση λαμβάνει χώρα στα εξωτερικά τοιχώματα των αγγειακών διχασμών και στο έσω τοίχωμα των έντονων καμπυλώσεων (Εικόνα 12).

Στις αρχικές μελέτες, η μέτρηση του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος σε πτωματικά παρασκευάσματα και ο υπολογισμός της διατμητικής τάσης έδειξαν ότι η αθηροσκληρωτική πάχυνση του έσω χιτώνα σε διάφορες αρτηρίες (αορτή, καρωτίδες, στεφανιαίες αρτηρίες) είναι

αντιστρόφως ανάλογη του μεγέθους της διατμητικής τάσης με μία γραμμική σχέση στις περισσότερες περιπτώσεις.^{78,79,80} Περαιτέρω ιστολογικές αναλύσεις συνέδεσαν τα ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά των αθηρωματικών βλαβών (υπενδοθηλιακή συσσώρευση λιπιδίων και μακροφάγων, προσκόλληση λευκοκυττάρων, ανώμαλη ενδοθηλιακή μορφολογία) απευθείας με τη χαμηλή διατμητική τάση.^{81,82}

Εικόνα 12: Εντόπιση αθηρωματικών πλακών (κίτρινο) στις περιοχές χαμηλής διατμητικής τάσης (μπλε) στο έξω τοίχωμα διχασμών (π.χ. καρωτιδικός διχασμός) και στο έσω τοίχωμα αρτηριών με έντονη καμπυλότητα. Οι περιοχές υψηλής διατμητικής τάσης (κόκκινο) δεν προσβάλλονται.

Νεότερες *in vivo* μελέτες επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα. Μετρήσεις του πάχους του τοιχώματος στην αορτή και στις καρωτίδες αρτηρίες με απεικονιστικές τεχνικές υπερηχογραφίας και μαγνητικού συντονισμού και ο σύγχρονος υπολογισμός της ταχύτητας ροής του αίματος και της διατμητικής τάσης κατέδειξαν την επιλεκτική ανάπτυξη των

αθηρωματικών βλαβών σε περιοχές με πιο αργή ή διαταραγμένη ροή και χαμηλότερη διατμητική τάση σε σχέση με τις περιοχές που ήταν ελεύθερες νόσου.^{83,84,85}

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτή η θεώρηση ότι η χαμηλή και ταλαντευόμενη διατμητική τάση είναι "αθηρογόνες" και οι περιοχές που κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου εκτίθενται είναι επιρρεπείς στον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών. Αντίθετα, η υψηλή διατμητική τάση θεωρείται "αθηροπροστατευτική" και οι αρτηριακές περιοχές που εκτίθενται σε αυτή είναι σχετικά ελεύθερες αθηρωματικής νόσου.¹⁷

Φυσιολογικές ή μέτρια αυξημένες (1 έως 7 Pa) τοπικές τιμές τοιχωματικής διατμητικής τάσης θεωρούνται αθηροπροστατευτικές και συνοδεύονται από "υγιή" ενδοθηλιακό φαινότυπο, σε αντίθεση με τις χαμηλές τιμές (-0,4 έως 0,4 Pa) τοιχωματικής διατμητικής τάσης που σχετίζονται με εκφυλισμένο ενδοθηλιακό φαινότυπο και σημεία ευπαθή σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις.¹⁶ Σε συνθήκες ιδιαίτερα υψηλής τοιχωματικής διατμητικής τάσης (>7.0 Pa) προκαλείται μηχανική βλάβη του ενδοθηλίου. Υπάρχει λοιπόν ένα φυσιολογικό πλαίσιο τιμών¹⁶ εντός του οποίου η τοιχωματική διατμητική τάση διασφαλίζει την ομοιόσταση και την προστασία του αρτηριακού τοιχώματος (Εικόνα 13). Το αρτηριακό τοίχωμα, όπως θα αναλυθεί αργότερα, προσαρμόζεται με τη σειρά του προκειμένου να διατηρήσει τις τιμές της τοιχωματικής διατμητικής τάσης εντός αυτού του πλαισίου.

Εικόνα 13: Επίδραση της τοιχωματικής διατμητικής τάσης.

Πιο πρόσφατα, έχουν γίνει προσπάθειες να συσχετιστούν συγκεκριμένες παράμετροι της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού με την κατανομή της διατμητικής τάσης και της πάχυνσης του τοιχώματος.

2.5 Βιολογική απόκριση του ενδοθηλίου στη διατμητική τάση

Από τα μέσα της δεκαετίας του '80 πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει τους υποκείμενους βιοφυσικούς μηχανισμούς της απόκρισης των ενδοθηλιακών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος στη διατμητική τάση.^{86,87} Επιπλέον, έρευνες σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο έχουν αρχίσει πλέον να ξεδιαλύνουν τα βιολογικά μονοπάτια σε σχέση με την αθηρωματική νόσο. Οι μηχανισμοί αυτοί φαίνεται πως συμμετέχουν στη λειτουργική αλλαγή του ενδοθηλιακού φαινοτύπου και τη μετατροπή του από *αθηροπροστατευτικό*, υπό συνθήκες φυσιολογικής ή αυξημένης διατμητικής τάσης, σε *αθηρογόνο*, υπό συνθήκες διαταραγμένης ροής και χαμηλής διατμητικής τάσης.⁸⁸

Μία από τις πρώτες παρατηρήσεις που καταγράφηκαν είναι η αλλαγή στη μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων,^{86,87,89} τα οποία σε ευθεία αγγεία έχουν επίμηκες ατρακτοειδές σχήμα και ευθυγραμμίζονται με την κατεύθυνση της αιματικής ροής,^{16,90,91} ενώ σε σημεία διαταραγμένης ροής και συνθήκες χαμηλής διατμητικής τάσης αποκτούν πολυγωνικό σχήμα και χαρακτηρίζονται από έλλειψη προσανατολισμού.^{91,92}

Η διατμητική τάση φυσιολογικού ή αυξημένου μεγέθους ελαττώνει τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων,^{93,94} επάγει την παραγωγή παρακρινών αυξητικών αναστολέων,^{95,96} αγγειοδιασταλτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών⁹⁷ και καταστέλλει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων και προφλεγμονωδών μεσολαβητών.^{98,99}

Η χαμηλή διατμητική τάση εξασθενεί την αθηροπροστατευτική δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO),^{100,101} προάγει την πρόσληψη και τη διαπερατότητα της ενδοθηλιακής στιβάδας σε σωματίδια LDL, επάγει το οξειδωτικό stress και προάγει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών αγγειακών κυττάρων.¹⁰² Παράλληλα, αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, των χημειοτακτικών μορίων και των προφλεγμονωδών κυτοκινών¹⁰³ προάγοντας τη μετανάστευση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων προς τον έσω χιτώνα. Η αυξημένη έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (ιδίως των MMP-2 και MMP-9)

και των καθεψινών, που είναι βασικές πρωτεάσες που σχετίζονται με την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας, έχει επίσης βρεθεί ότι ενισχύεται από τη χαμηλή διατμητική τάση.¹⁰⁴ Μελέτες δείχνουν τέλος ότι η χαμηλή διατμητική τάση σχετίζεται με τη νεοαγγείωση και την ασβέστωση της αθηρωματικής πλάκας,¹⁰⁵ αυξάνει τις πιθανότητες δημιουργίας θρόμβου¹⁰⁶ και προάγει την αρτηριακή αναδιαμόρφωση.¹⁰⁷

Τα ανωτέρω ευρήματα δείχνουν ότι το ενδοθήλιο είναι ικανό να διακρίνει μεταβολές της διατμητικής τάσης με την ύπαρξη «βιοαισθητήρων». Πράγματι, οι επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι εξοπλισμένες με ποικίλους *μηχανοϋποδοχείς* (mechanoreceptors), οι οποίοι ανιχνεύουν μεταβολές της διατμητικής τάσης^{108,109,110} κι ενεργοποιούνται κινητοποιώντας ένα πολύπλοκο σύστημα ενδοκυττάρων μηχανισμών μετάδοσης του σήματος.^{100,111,112} Στη διαδικασία αυτή που ονομάζεται *μηχανομετατροπή* (mechanotransduction) κεντρικό ρόλο παίζει το βιολογικό «μονοπάτι» MAPK (mitogen-activated protein kinase).¹¹³ Ο κυτταροσκελετός μέσω των δομικών του ινών παρέχει το μηχανικό υπόβαθρο για τη μετακίνηση των μορίων μεταγωγής του σήματος και τη μετάδοση των μηχανικών δυνάμεων που επιδρούν στην ενδοθηλιακή επιφάνεια προς τις υπόλοιπες περιοχές του κυττάρου.^{114,115} Τελικά η διαδικασία αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, που επάγουν ή καταστέλλουν προαγωγείς μηχανοευαίσθητων αθηροπροστατευτικών ή αθηρογόνων γονιδίων. Η μονής κατεύθυνσης υψηλή διατμητική τάση (>1-1,5Pa) παρέχει προστασία μέσω επαγωγής αντιαθηρογόνων, αντιφλεγμονωδών και αντιθρομβωτικών γονιδίων, ενώ η χαμηλή ταλαντευόμενη διατμητική τάση επάγει προθρομβωτικά και προφλεγμονώδη γονίδια.¹¹⁶ Κατά συνέπεια, περιοχές που εκτίθενται σε διατμητική τάση με χαμηλή μέση τιμή είναι περισσότερο ευαίσθητες σε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και φλεγμονώδεις μεσολαβητές και προδιαθετειμμένες σε αθηροσκλήρωση, ενώ περιοχές που εκτίθενται σε υψηλή διατμητική τάση είναι περισσότερο προστατευμένες.¹⁸

Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζονται σχηματικά οι επιδράσεις της τάσης και της παραμόρφωσης στο αρτηριακό τοίχωμα (Εικόνα 14).

Εικόνα 14: Σχηματική αναπαράσταση των διαφορετικών βιομηχανικών δυνάμεων που επιδρούν στο αρτηριακό τοίχωμα (shear = διατμητική τάση, strain = καταπόνηση).¹⁸

1 = Στρωτή ροή (μπλε γραμμές) που σχετίζεται με υψηλή διατμητική τάση παράλληλα με το αγγειακό τοίχωμα και μικρή καταπόνηση.

2 = Αρτηριακές περιοχές με μεταβολή της διαμέτρου και/ή εγγύτητα σε διχασμούς παρουσιάζουν διαταραγμένη ροή (κόκκινες γραμμές) και υπόκεινται σε σχετικά χαμηλή διατμητική τάση και μεγάλη καταπόνηση.

Η υψηλή διατμητική τάση και η μικρή καταπόνηση (1) συμβάλλουν στη διατήρηση των φυσιολογικών ιδιοτήτων του ενδοθηλιακού φραγμού (αντιπηκτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες) και του αγγειακού τοιχώματος (ομοιόσταση των κυττάρων και του στρώματος).

Η χαμηλή διατμητική τάση και η μεγάλη καταπόνηση (2) προκαλούν απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και μειώνουν τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού, ευνοώντας έτσι τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών.

2.6 Αρτηριακή αναδιαμόρφωση: διατμητική τάση και αθηρωμάτωση

Εδώ και μισό περίπου αιώνα έχει διατυπωθεί η πρόταση ότι οι αιμοδυναμικοί παράγοντες εμπλέκονται στη ρύθμιση της διαμέτρου και της δομής των αγγείων.^{117,118,119} Ως αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) μπορεί να ορισθεί η αλλαγή της διαμέτρου του αγγείου με μικρή ή καμιά επίπτωση στην ολική ιστική μάζα. Πρόκειται για μια φυσιολογική αντίδραση της αρτηρίας σε αλλαγές της πίεσης και στην αθηροσκλήρωση¹²⁰ που αποτελεί ταυτόχρονα φυσιολογικό και παθολογικό μηχανισμό του αγγειακού τοιχώματος. Διάφορες πειραματικές μελέτες έχουν δείξει τη σημαντική επίδραση της τοιχωματικής διατμητικής τάσης στην αρτηριακή αναδιαμόρφωση^{117,120} κι έχουν επισημάνει τη σημασία ενός άθικτου ενδοθηλίου.¹¹⁹ Σύμφωνα με την υπόθεση της ομοιόμορφης διατμητικής τάσης, οι αρτηρίες έχουν την ικανότητα να «αισθάνονται» την τιμή της μέσης διατμητικής τάσης και να αναδιαμορφώνονται, δηλαδή να αυξάνουν ή να μειώνουν τη διάμετρό τους με τέτοιο τρόπο ώστε η τάση να διατηρείται σε ένα σχετικά στενό εύρος φυσιολογικών τιμών. Μάλιστα, έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι αυτή η απόκριση προσαρμογής είναι ο μηχανισμός ο οποίος βελτιστοποιεί τον σχεδιασμό του αρτηριακού δένδρου.¹¹⁷ Στα ενήλικα θηλαστικά οι αρτηρίες αποκτούν τελικά τη διάμετρο που σε συνδυασμό με τη φυσιολογική παροχή εξασφαλίζει για τη διατμητική τάση μέσο εύρος τιμών από 1 έως 2,5Pa.¹²¹ Βασικοί παράμετροι της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης είναι ο πολλαπλασιασμός και κυρίως η απόπτωση των λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων,¹²² οι ινοβλάστες που συμβάλλουν στην παραγωγή της θεμέλιας ουσίας και οι πρωτεάσες (κυρίως MMPs και καθεψίνες) που είναι υπεύθυνες για την αποδόμησή της.

Στις φυσιολογικές αρτηρίες η χαμηλή διατμητική τάση οδηγεί σε προσαρμοστική αρνητική προς τα έσω αναδιαμόρφωση του αγγείου, με συνέπεια τη φυσιολογικοποίηση των τιμών της. Η απόκριση της αρτηρίας είναι ωστόσο ιδιαίτερα περίπλοκη όταν υπάρχει αθηρωμάτωση.^{5,67,123} Η χαμηλή διατμητική τάση έχει ως αποτέλεσμα την τοπική δημιουργία αθηρωματικών αλλοιώσεων. Το τοίχωμα της αρτηρίας φλεγμαίνει και ευνοεί την αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας με αποτέλεσμα τον κατακερματισμό της έσω ελαστικής

μεμβράνης, την επέκταση της φλεγμονής στον μέσο χιτώνα με καταστροφή του κολλαγόνου και των ινιδίων ελαστίνης και τελικά την αύξηση της διαμέτρου του αυλού και του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας.^{123,124,125} Η προσαρμογή της γεωμετρίας του αγγείου κατά την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου καθορίζει τον βαθμό διαβατότητάς του. Οι Crawford και Levene¹²⁶ ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν το 1953 ότι "οι κανονικές αθηρωματικές πλάκες δεν προβάλλουν εντός του αυλού, αλλά βρίσκονται σε σύμπτωση στον μέσο χιτώνα ο οποίος μπορεί να προεξέχει προς τα έξω". Τριάντα χρόνια αργότερα, ο Glagov και οι συνεργάτες του^{44,127} περιέγραψαν μια αντιρροπιστική θετική προς τα έξω αναδιαμόρφωση του αγγείου η οποία αντισταθμίζει το αυξανόμενο αθήρωμα με την αύξηση της εξωτερικής διαμέτρου της αρτηρίας διατηρώντας την επιφάνεια του αυλού και τη διατμητική τάση σε σχετικά αμετάβλητα επίπεδα. Σε γενικές γραμμές, η εξωτερική αναδιαμόρφωση οδηγεί σε παραμονή της χαμηλής διατμητικής τάσης προάγοντας ωστόσο με τον τρόπο αυτό την πρόσληψη λιπιδίων και τη φλεγμονή. Όταν το αθηρωματικό φορτίο καταλάβει περισσότερο από το 40% της περιφέρειας του τοιχώματος,⁴⁴ η περαιτέρω ανάπτυξη της πλάκας δεν μπορεί πλέον να αντισταθμιστεί, με συνέπεια τη σταδιακή στένωση του αγγειακού αυλού κι επακόλουθες σημαντικές μεταβολές στα πρότυπα της διατμητικής τάσης.^{44,128,129} Ο Makris και οι συνεργάτες του¹³⁰ παρουσίασαν συνοπτικά στο παρακάτω σχήμα την επίδραση της τοιχωματικής διατμητικής τάσης στην παθογένεια της αθηρωματικής πλάκας και την αναδιαμόρφωση του αγγείου (Εικόνα 15).

Εικόνα 15: Επίδραση της τοιχωματικής διατμητικής τάσης στην παθογένεια της αθηρωματικής πλάκας και την αναδιαμόρφωση του αγγείου.¹³⁰

Κεφάλαιο 3: Καρωτιδικός διχασμός

3.1 Στοιχεία ανατομίας

3.1.1 Κοινή καρωτίδα αρτηρία (CCA)

Η δεξιά κοινή καρωτίδα αρτηρία εκφύεται από την ανώνυμη αρτηρία στη βάση του τραχήλου, ενώ η αριστερή κοινή καρωτίδα αρτηρία εκφύεται απευθείας από το αορτικό τόξο στο μεσοθωράκιο. Η ανατομία των αυχενικών τμημάτων των κοινών καρωτίδων είναι σχετικά όμοια στις δύο πλευρές. Πορεύονται προς τα άνω επί του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός και ακολούθως διχάζονται στην έξω και την έσω καρωτίδα, συνήθως στο ύψος των A3-A4 σπονδύλων (σε ποσοστό ~90%) κοντά στο άνω όριο του θυρεοειδούς χόνδρου. Το ύψος του καρωτιδικού διχασμού εμφανίζει μεγάλη διακύμανση (Πίνακας 1)¹³¹ και ασυμμετρία (50 έως 75%) ανάμεσα στις δύο πλευρές^{132,133} και κατά τον De Syo και τους συνεργάτες του¹³⁴ σχετίζεται με την εντόπιση της καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου.

Author	Study type/sample	HCB (anterior)	HCB (posterior)
Espalieu et al. [42], 1986	Cadaveric (36) Angiographic (50)		C2/3: 6%, C3/4: 25%, C4: 65% C4-C5: 4%
Lučev et al. [43], 2000	Cadaveric (20)	Superior level of HB: 12.5% Inferior level of HB: 10% Superior level of TC: 50% Inferior level of TC: 5%	
Zümre et al. [41], 2005	Cadaveric (40)		C3 (l): 60% (r): 55% C4 (l): 45% (r): 35% C5 (l): 0% (r): 10%
Ito et al. [15], 2006	Cadaveric (40)		C2, C2/3, C3, C3/4: 31% C4: 58% C4/5: 11%
Lo et al. [14], 2006	Cadaveric (36)	Greater horn of HB: 15% Body of HB: 40% Superior border of TC: 39% Body of TC: 6%	
Pai et al. [62], 2007	Cadaveric (95)		C2 (l): 10% (r): 9% C3 (l): 50% (r): 55% C4 (l): 40% (r): 35% C5 (l): 0% (r): 1%
Klosek and Rungruang [6], 2008	Cadaveric (43)		C2/3: 2.3% C3: 10.4% C3/4: 20.9% C4: 30.2% C4/5: 16.3% C5: 8.1%
Al-Rafiah et al. [39], 2011	Cadaveric (30)	Higher than HB: 3.3% HB: 25% Between HB and TC: 18.3% Superior level of TC: 48.3% Lower than TC: 5%	
McNamara et al. [12], 2015	Angiographic (76)	Above AM: 0.7% Same level with AM Below AM: 95.7% Above HB: 62.9% Same level with HB: 26.4% Below HB: 10.7% Above TC: 79.3% Same level with TC: 16.4% Below TC: 4.3%	

Πίνακας 1: Το ύψος του καρωτιδικού διχασμού (HCB) σε σχέση με διάφορα ανατομικά σημεία (HB: υοειδές οστό, TC: θυρεοειδής χόνδρος, AM: γωνία της γνάθου).¹³¹

3.1.2 Έξω Καρωτίδα Αρτηρία (ECA)

Η έξω καρωτίδα αρτηρία είναι συνήθως μικρότερη από την έσω και πορεύεται οπισθίως του κλάδου της κάτω γνάθου και επιπολής της στυλοειδούς απόφυσης. Εκφύεται κατά κανόνα προσθίως και επί τα εντός της έσω καρωτίδας, ωστόσο η θέση των δύο αγγείων δεν είναι σταθερή και μπορεί να είναι έως και ανεστραμμένη σε ποσοστό 1,7 με 7,5%.^{135,136}

3.1.3 Έσω Καρωτίδα Αρτηρία (ICA)

Η αυχενική μοίρα της έσω καρωτίδας αρτηρίας δεν έχει κλάδους. Η ICA πορεύεται στον τράχηλο ακριβώς μπροστά από τις εγκάρσιες αποφύσεις των αυχενικών σπονδύλων και των μυών, εισέρχεται στο κρανίο διαμέσου του καρωτιδικού τρήματος και μεταπίπτει στο καρωτιδικό σιφώνιο.

3.1.4 Καρωτιδικός βολβός

Ο βολβός αποτελεί μια ιδιαίτερη ανατομική οντότητα που απαντάται μόνο στον καρωτιδικό διχασμό. Πρόκειται για μια τοπική ανευρυσματοειδή διεύρυνση του αγγειακού αυλού που "παραδοσιακά" περιγράφεται στο αρχικό τμήμα της έσω καρωτίδας αρτηρίας ή και στο άπω τμήμα της κοινής καρωτίδας.¹³⁷ Ο Seong και οι συνεργάτες του^{138,139} διερεύννησαν τις μορφολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στον καρωτιδικό διχασμό προϊούσας της ηλικίας κι ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης τους ήταν η ανάπτυξη βολβού από την παιδική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση. Οι ερευνητές βρήκαν ότι στη βρεφική και στην παιδική ηλικία η έσω καρωτίδα αρτηρία είναι παρόμοια σε μέγεθος με την έξω. Κατά την εφηβεία ωστόσο, η έσω καρωτίδα αρτηρία παρουσιάζει σημαντική αύξηση της διαμέτρου στο αρχικό τμήμα της και στα τέλη της εφηβείας φαίνεται ότι δημιουργείται ο καρωτιδικός βολβός.^{138,139} Αν και οι λόγοι εμφάνισής του είναι άγνωστοι, ο βολβός πιθανώς αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης που συμπίπτει με την ωρίμανση και την ανάπτυξη του εγκεφάλου την ίδια περίπου χρονική περίοδο που συμβαίνουν οι ορμονικές αλλαγές κατά την εφηβεία.¹⁴⁰ Ο Kamenskiy και οι συνεργάτες του¹⁴¹ συσχέτισαν με ιστολογικά ευρήματα συγκεκριμένες γεωμετρικές παραμέτρους καρωτιδικών διχασμών που

μελέτησαν με CT αγγειογραφία σε νεαρά και μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Οι ερευνητές έδειξαν ότι ο βολβός δεν περιέχει τις σχετικά παχιές κυκλοτερείς στοιβάδες ελαστικής που αναγνωρίζονται στην κοινή καρωτίδα αρτηρία, ούτε την παχιά στοιβάδα λείων μυϊκών κυττάρων που βρίσκεται στην έσω καρωτίδα αρτηρία αποδίδοντας στο γεγονός αυτό τη μεγαλύτερη τάση κυκλοτερούς διάταξης του βολβού με την πάροδο της ηλικίας.

Στη βιβλιογραφία ο όρος καρωτιδικός βολβός χρησιμοποιείται ευρέως, ωστόσο οι συγγραφείς μπορεί να αναφέρονται σε διαφορετικά τμήματα. Ο Thornton και οι συνεργάτες του¹⁴² το 2007 επισήμαναν τη μεγάλη ποικιλομορφία όσον αφορά στην εντόπιση του καρωτιδικού βολβού και πρότειναν επτά διαφορετικούς "τύπους" καρωτιδικού διχασμού (Εικόνα 16).

Εικόνα 16: Οι τύποι των καρωτιδικών διχασμών κατά τους Thornton και συν.¹⁴²

3.1.5 Διάμετροι των αγγείων

Οι διάμετροι των καρωτιδικών αγγείων έχουν μετρηθεί σε πολλές μελέτες. Παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση των τιμών τους¹³⁶ και εξαρτώνται από το φύλο (οι γυναίκες έχουν σημαντικά μικρότερες διαμέτρους σε σχέση με τους άντρες), την ηλικία και τη σωματική διάπλαση (ύψος, δείκτης μάζας σώματος).¹⁴³⁻¹⁴⁷ Σημαντική επίδραση στη διάμετρο των καρωτιδικών αρτηριών έχουν επίσης η υπέρταση,^{148,149} το κάπνισμα και η LDL χοληστερόλη¹⁴⁵ που μπορεί να επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στα διάφορα τμήματα του καρωτιδικού διχασμού.¹⁴⁶

Ερευνητές έχουν επίσης υπολογίσει τις αναλογίες των διαμέτρων ICA/ECA, ICA/CCA και ECA/CCA. Ενδεικτικά στον Πίνακα 2 που ακολουθεί αναφέρονται σχετικές μελέτες,¹³¹ σημειώνεται ωστόσο η ανομοιογένεια των μελετών αυτών όχι μόνο όσον αφορά στη χρησιμοποιούμενη μέθοδο (ανατομική μελέτη, DSA, MRA) αλλά και στον υπό μελέτη πληθυσμό (π.χ. εξεταζόμενοι με παράγοντες κινδύνου, ποικίλου ηλικιακού εύρους, με αθηρωματική νόσο ή όχι).

Συγγραφείς	Είδος μελέτης	Prox ICA (bulb) / CCA	Dist ICA / CCA	ECA/CCA	Περιοχή εξόδου / Εισόδου ροής
Williams & Nicolaides, 1987	Αγγειογραφική (61)	1,19±0,09	0,65±0,07	0,58±0,10	
Schulz and Rothwell, 2001	Αγγειογραφική (5395)		0,63 (0,44-0,86)	0,55 (0,34-0,80)	0,73 (0,38-1,28)
Goubergrits et al, 2002	Ανατομική (86)	1,1 (0,63-1,47)			1,78 (0,67-3,21)
Thomas et al, 2005	MR Αγγειογραφία (50)		Young: 0,81±0,06 Older: 0,77±0,12	Young: 0,81±0,06 Older: 0,75±0,13	Young: 1,32±0,15 Older: 1,19±0,35
Ozgun et al, 2008	Ανατομική (20)	0,98		0,85	

Πίνακας 2: Αναλογίες των διαμέτρων των καρωτιδικών αρτηριών.^{136,150-153}

3.1.6 Καμπυλότητα, ελίκωση και γωνίωση της καρωτίδας αρτηρίας

Η ελίκωση της έσω καρωτίδας αρτηρίας έχει αναγνωριστεί από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, κυρίως από τους ωτορινολαρυγγολόγους στα χειρουργεία αμυγδαλεκτομών,¹⁵⁴ και έχει συσχετιστεί με την ελάττωση της ροής του αίματος.¹⁵⁵ Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη καθώς η καρδιά κατεβαίνει στον θώρακα η καρωτίδα αρτηρία επιμηκύνεται και φυσιολογικά ευθειάζεται. Μελέτες με αγγειογραφίες παιδιών έχουν δείξει ελίκωση της έσω καρωτίδας αρτηρίας σε ποσοστό 43%.^{156,157} Σε ενήλικες, βαθμός επιμήκυνσης της έσω καρωτίδας αρτηρίας παρατηρείται σε ποσοστό 16% έως 21% των αγγειογραφιών και μπορεί να κυμαίνεται από ελαφρά ελίκωση μέχρι στροφή σχεδόν 360° (Εικόνα 17). Η κοινή καρωτίδα αρτηρία μπορεί επίσης να παρουσιάζει ελίκωση. Σύμφωνα με τον Lo και τους συνεργάτες του¹³³ η κοινή καρωτίδα αρτηρία ακολουθεί ευθεία πορεία σε

ποσοστό μόνο 63%, εμφανίζει καμπυλότητα σε ποσοστό 26% και ελίκωση ή στροφή σε ποσοστό 6%.

Εικόνα 17: Στροφή της ICA κατά 360°. ¹⁵⁸

3.1.7 Γωνία διχασμού

Η γωνία του καρωτιδικού διχασμού ποικίλει ευρέως και έχει μελετηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τη διαταραχή της ροής και τη διατμητική τάση με άλλους ερευνητές να επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση της γωνίας διχασμού με την καρωτιδική αθηρωματική νόσο και άλλους όχι. ^{141,159-162}

3.2 Ηλικία και αναδιάμορφωση

Μελέτες δείχνουν ότι προϊούσας της ηλικίας η γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού μεταβάλλεται σε πιο ετερογενείς διαμορφώσεις. ^{141,153} Η διάμετρος του βολβού, η γωνία διχασμού, οι διάμετροι και η καμπυλότητα των καρωτίδων αρτηριών φαίνεται να αυξάνουν σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. ^{141,153,163} Αυτές οι μεταβολές πιθανόν σχετίζονται με τον κατακερματισμό της ενδοτοιχωματικής ελαστίνης, ¹⁴¹ αλλά είναι ακόμη ασαφές εάν πραγματικά προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου ή εάν είναι απλώς συνέπεια της αγγειακής αναδιαμόρφωσης λόγω γήρανσης. Μάλιστα τα διάφορα τμήματα του καρωτιδικού διχασμού φαίνεται να μεταβάλλονται με διαφορετικό τρόπο, γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με την ιστολογική δομή κάθε περιοχής όπως υποστήριξαν πρόσφατα ο Kamenskiy και οι συνεργάτες του. ¹⁴¹

3.3 Εντόπιση των αθηρωματικών αλλοιώσεων και τοπική αιμοδυναμική

Η συχνή εντόπιση αθηρωματικών πλακών στον καρωτιδικό διχασμό έχει μελετηθεί εκτενώς και αποδίδεται στην ιδιαίτερη τοπική γεωμετρία του. Ο καρωτιδικός διχασμός και ειδικά ο καρωτιδικός βολβός προκαλούν σύνθετα αιμοδυναμικά πρότυπα, διαχωρισμό της αιματικής ροής και ζώνες ανακύκλωσης. Η κατανομή των αθηρωματικών αλλοιώσεων στην περιοχή δεν είναι τυχαία άλλωστε. Πιο έντονες αλλοιώσεις παρατηρούνται στο επίπεδο του διχασμού και στην έσω καρωτίδα αρτηρία και μικρότερες στην κοινή και την έξω καρωτίδα αρτηρία.^{164,165} Οι προτιμώμενες θέσεις αθηρωματικής νόσου^{5,17,67} εντοπίζονται έκκεντρα στον καρωτιδικό βολβό, όπου αναπτύσσονται μεγαλύτερης έκτασης αλλοιώσεις σε σχέση με τις υπόλοιπες θέσεις, και κατά μήκος του έξω τοιχώματος απέναντι από τον διαχωρισμό της ροής. Στην κοινή καρωτίδα αρτηρία και στο άπω τμήμα της έσω καρωτίδας αρτηρίας παρατηρούνται ελάχιστες και γενικά ομοιόμορφα κατανεμημένες αλλοιώσεις. Ο O'Leary και οι συνεργάτες του¹⁶⁶ έδειξαν επίσης ότι η πάχυνση του καρωτιδικού τοιχώματος μπορεί να εξελίσσεται με διαφορετικό ρυθμό στις διάφορες περιοχές.

Μελέτες που αφορούν στην αιμοδυναμική του καρωτιδικού διχασμού έχουν διευκρινήσει ότι στις περιοχές που παρατηρείται μέγιστη πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα και σχηματισμός αθηρωματικών πλακών επικρατεί διαταραχή της ροής, ζώνες ανακύκλωσης και χαμηλή και ταλαντευόμενη διατμητική τάση. Αντίθετα στις περιοχές με ελάχιστες αλλοιώσεις κυριαρχεί η στρωτή ροή με ομαλό παραβολικό πρότυπο και υψηλή διατμητική τάση.^{17,19,56,167,168}

Τα σύνθετα πρότυπα ροής στον καρωτιδικό διχασμό έχουν περιγραφεί εδώ και περίπου τριάντα χρόνια¹⁶⁷ (Εικόνα 18). Η φυσιολογικά στρωτή κεντρική ταχεία ροή της κοινής καρωτίδας αρτηρίας συμπίεζεται κατά μήκος των έσω τοιχωμάτων του διχασμού, όπου και παράγονται περιοχές υψηλής διατμητικής τάσης. Κατά μήκος του έξω τοιχώματος του αρχικού τμήματος της έσω καρωτίδας δημιουργείται περιοχή διαχωρισμού της ροής το μέγεθος της οποίας εξαρτάται από τον ρυθμό ροής δια μέσου της κοινής καρωτίδας αρτηρίας και τη

γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού. Η αύξηση της εγκάρσιας επιφάνειας στο επίπεδο του καρωτιδικού βολβού δημιουργεί μια αρνητική κλίση πίεσης με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται στην περιοχή χαμηλή και ταλαντευόμενη διατμητική τάση. Καθώς ο βολβός μεταπίπτει στην έσω καρωτίδα η μείωση της επιφάνειας προκαλεί επιτάχυνση της ροής, οπότε το γειτονικό εξωτερικό τοίχωμα του καρωτιδικού βολβού αρχίζει να βιώνει υψηλότερη διατμητική τάση.¹⁶⁸ Όσο η ροή απομακρύνεται από το διχασμό προς την περιφέρεια της έσω καρωτίδας αρτηρίας επανασυνδέεται και μεταπίπτει σε μια περισσότερο στρωτή ροή.

Εικόνα 18: Τα πρότυπα ροής στον καρωτιδικό διχασμό.¹³⁷

3.4 Γεωμετρικοί παράγοντες και αθηροσκλήρωση

Στην προσπάθεια μιας πιο πρακτικής προσέγγισης της υπόθεσης του αιμοδυναμικού και γεωμετρικού κινδύνου, έρευνες σχεδόν τριών δεκαετιών έχουν εστιάσει στην αναγνώριση συγκεκριμένων παραμέτρων της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού που σχετίζονται με την αθηρωματική νόσο.

3.4.1 Ενδείξεις από νεκροτομικές μελέτες για την επίδραση της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης

Το 1990 ο Spelde και οι συνεργάτες του¹⁶⁹ μελέτησαν 100 καρωτιδικούς διχασμούς 50 ασθενών (μέσος όρος ηλικίας 73 ετών) από νεκροτομικό υλικό. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με παχύμετρο εξασφαλίζοντας ακρίβεια έως ένα δέκατο του χιλιοστόμετρου σε σημεία που τα αγγεία είχαν καμπύλο περίγραμμα. Ως παθολογικοί ταξινομήθηκαν 40 καρωτιδικοί διχασμοί που είχαν βλαμμένο ενδοθήλιο ή/και ορατή στένωση του αγγειακού αυλού. Οι ερευνητές χώρισαν το σύνολο των 50 ασθενών σε τρεις ομάδες, οι οποίες περιλάμβαναν αντίστοιχα δύο φυσιολογικούς καρωτιδικούς διχασμούς, δύο παθολογικούς καρωτιδικούς διχασμούς, και έναν φυσιολογικό και έναν παθολογικό καρωτιδικό διχασμό. Ως μέσος λόγος της περιοχής εξόδου ροής προς την περιοχή εισόδου ροής (outflow to inflow area) ή διαφορετικά ως λόγος επιφανείας (area ratio) ορίστηκε το άθροισμα των επιφανειών των εγκάρσιων διατομών της ICA και της ECA διαιρούμενο με την επιφάνεια της εγκάρσιας διατομής της CCA. Ο μέσος λόγος επιφανείας (mean area ratio) και η σταθερή απόκλιση (SD) των φυσιολογικών καρωτιδικών διχασμών ήταν $1,50 \pm 0,58$ για τη δεξιά και $1,44 \pm 0,63$ για την αριστερή πλευρά και των παθολογικών καρωτιδικών διχασμών αντίστοιχα $1,01 \pm 0,38$ και $0,98 \pm 0,47$. Η αναδρομική αυτή μελέτη έδειξε ότι ο μέσος λόγος επιφανείας της ομάδας των παθολογικών καρωτιδικών διχασμών ήταν σημαντικά μικρότερος ($P = .001$ για τη δεξιά πλευρά, $P = .007$ για την αριστερή πλευρά) από τον μέσο λόγο επιφανείας της ομάδας των φυσιολογικών καρωτιδικών διχασμών και οι ερευνητές

υποστήριξαν ότι η συγκεκριμένη παράμετρος μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης.

Ο **Goubergrits και οι συνεργάτες του**¹⁷⁰ το 2002 μελέτησαν 31 καρωτιδικούς διχασμούς 23 ασθενών (ηλικιακού εύρους 22 έως 91 ετών, μέσος όρος 67 ετών) από νεκροτομικό υλικό και χώρισαν το δείγμα σε τρεις ομάδες: σε αρτηρίες μόνο με λιπώδεις γραμμώσεις, σε αρτηρίες με λιπώδεις γραμμώσεις και ινώδεις πλάκες και σε αρτηρίες με λιπώδεις γραμμώσεις, ινώδεις και σοβαρές πλάκες. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η διάμετρος της CCA και ο λόγος των διαμέτρων της εγγύς ICA προς της CCA ήταν μεγαλύτεροι στη δεύτερη και τρίτη ομάδα σε σχέση με την πρώτη.

Το 2016 ο **Uslu και οι συνεργάτες του**¹⁷¹ μελέτησαν 8 καρωτιδικούς διχασμούς τελειόμηνων νεογνών από νεκροτομικό υλικό. Οι ερευνητές μέτρησαν τις διαμέτρους των καρωτίδων αρτηριών σε εγκάρσιες διατομές (κάθετες προς τον άξονα του αγγείου) που είχαν ληφθεί με κρυοστατικό μικροτόμο και είχαν φωτογραφηθεί ψηφιακά υπό το μικροσκόπιο (Εικόνα 19). Υπολόγισαν τον λόγο επιφανείας (area ratio) με τον τύπο $[ICA^2 + ECA^2] / CCA^2$ και κατέγραψαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τις αλλοιώσεις των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και τη συσσώρευση λιπιδίων στον έσω χιτώνα. Οι μελετητές βρήκαν ότι ο μικρός λόγος επιφανείας του καρωτιδικού διχασμού σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την παρουσία πρώιμων αθηρωματικών αλλοιώσεων.

Εικόνα 19: Σχηματική παρουσίαση της διατομής των καρωτίδων αρτηριών και των διαμέτρων τους όπως αυτές μετρήθηκαν από τον Uslu και συν.¹⁷¹

3.4.2 Απεικονιστικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης

➤ Επεμβατικές μελέτες

Αγγειογραφία

Το 1980 οι **Caplan και Baker**⁵⁵ μελέτησαν τις αγγειογραφίες 32 ασθενών, εκ των οποίων 12 είχαν ασύμμετρη απόφραξη και 20 ασύμμετρη στένωση της ICA. Οι ερευνητές βρήκαν ότι μεταξύ των ασθενών με απόφραξη της ICA, 11 άτομα είχαν ανισομεγέθεις CCA και σε 10 εξ αυτών η μικρότερη CCA βρισκόταν με διαφορά στατιστικά σημαντική στην πλευρά της αποφραγμένης ICA. Παρόμοια, σε 13 εκ των ασθενών με ασύμμετρη στένωση της ICA, η μικρότερη CCA βρισκόταν με διαφορά στατιστικά σημαντική στην πλευρά της στενωμένης ICA.

Το 1983 οι **Harrison και Marshall**¹⁷² υποστήριξαν ότι οι μεγάλες διαφορές στη γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού είναι λιγότερο πιθανό να εξηγούν την ποικίλη προδιάθεση των διαφόρων ατόμων στην καρωτιδική αθηρωματική νόσο, ενώ οι μικρές ανιχνεύσιμες μεταβολές φαινόταν πιο πιθανό να αντανakλούν τις επιδράσεις της νόσου. Οι ερευνητές είχαν αναλύσει καρωτιδικές αγγειογραφίες 150 ασθενών (48 ασθενείς με αθηρωματική νόσο και 102 υγιείς) στις οποίες είχαν μετρήσει τη διάμετρο της CCA, τη μέγιστη διάμετρο του καρωτιδικού βολβού, τη διάμετρο της ICA περιφερικότερα του βολβού και επίσης τις γωνίες μεταξύ της CCA, της ICA και της ECA. Η γωνία μεταξύ της ICA και της ECA δεν διέφερε σε σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων. Αντίθετα η γωνία της ICA σε σχέση με την πορεία της CCA ήταν μικρότερη στους διχασμούς με αθηρωματική νόσο.

Μια δεκαετία αργότερα οι **Fisher και Fieman**¹⁷³ μελέτησαν αγγειογραφίες 40 ασθενών (53 έως 83 ετών) με ασύμμετρη καρωτιδική νόσο και βρήκαν ότι η ασυμμετρία της στένωσης συσχετιζόταν σημαντικά με την ασυμμετρία του λόγου επιφανείας της ICA προς την CCA ($r = .355$, $P < .025$), ιδίως σε ασθενείς με στένωση $< 50\%$. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η γεωμετρική αυτή παράμετρος μπορεί να παίζει αιτιώδη ρόλο στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας και ιδιαίτερα στην ανάπτυξη των πρώιμων βλαβών. Υποστήριξαν

επίσης ότι το μέγεθος των περιοχών στροβιλώδους ροής μπορεί να αυξηθεί σημαντικά όταν αυξάνεται ο λόγος επιφανείας του διχασμού, ο οποίος ορίζεται ως το άθροισμα της επιφάνειας εγκάρσιας διατομής των θυγατρικών αγγείων διαιρούμενο με την επιφάνεια εγκάρσιας διατομής του μητρικού αγγείου.

Η μεγαλύτερη μελέτη με αγγειογραφικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκε από τον **Schulz και τους συνεργάτες του**¹⁵¹ με δεδομένα ασθενών από μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου, την European Carotid Surgery Trial¹⁷⁴. Οι ερευνητές διερεύνησαν την έκταση της ποικιλότητας της καρωτιδικής γεωμετρίας μεταξύ ιδίων και διαφορετικών ατόμων μελετώντας αναδρομικά 5395 αγγειογραφίες 3007 ασθενών. Μέτρησαν τους λόγους των διαμέτρων ICA/CCA, ECA/CCA και ECA/ICA και τον λόγο της περιοχής εξόδου/εισόδου ροής και βρήκαν μεγάλες διαφορές στην ανατομία του καρωτιδικού διχασμού μεταξύ διαφορετικών ατόμων και ασυμμετρία μεταξύ δεξιάς και αριστερής πλευράς. Τα 95% σχετικά ποσοστά ήταν για τους λόγους των διαμέτρων ICA/CCA, ECA/CCA και ECA/ICA 0,44 έως 0,86, 0,34 έως 0,80 και 0,55 έως 1,33 αντίστοιχα και για την περιοχή εξόδου/εισόδου ροής 0,38 έως 1,28. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε 407 καρωτιδικούς διχασμούς χωρίς αθηρωματική νόσο. Μεταξύ 755 ασθενών με στένωση <30%, πλευρικές διαφορές $\geq 25\%$ ήταν παρούσες σε ποσοστό 17% (95% CI, 15-20%) για τον λόγο ICA/CCA, 27% (95% CI, 24%-30%) για τον λόγο ECA/CCA, 32% (95% CI, 28%-35%) για τον λόγο ECA/ICA και 42% (95% CI, 38%-45%) για τον λόγο περιοχής εξόδου/εισόδου ροής. Τα δεδομένα αυτά υπογράμμισαν τη δυνητική σημασία της ανατομικής ποικιλότητας ως παράγοντα κινδύνου για την αθηρωματική νόσο και παρείχαν μια σταθερή βάση για την ανάπτυξη μελετών με μοντέλα ροής.

Ο **De Syo και οι συνεργάτες του**¹³⁴ το 2005 μελέτησαν με αγγειογραφία 289 καρωτιδικούς διχασμούς και συσχέτισαν την παρουσία αθηρωματικής νόσου με το ύψος του καρωτιδικού διχασμού. Οι ερευνητές βρήκαν ότι το εγγύς όριο της αθηρωματικής πλάκας εντοπιζόταν σε εξεταζόμενους με χαμηλό καρωτιδικό διχασμό στο τελευταίο τμήμα της CCA ενώ σε εξεταζόμενους με υψηλό καρωτιδικό διχασμό στο αρχικό τμήμα της ICA.

➤ Μη επεμβατικές μελέτες

Υπερηχογραφία (DUS) και Τρισδιάστατη υπερηχογραφία (3D-US)

Η υπερηχογραφία έχει αναγνωριστεί εδώ και χρόνια ως έγκυρη μέθοδος για την ανίχνευση, την εκτίμηση της σοβαρότητας της υποκλινικής και κλινικής αθηροσκλήρωσης και τη μελέτη των αιμοδυναμικών παραμέτρων του καρωτιδικού διχασμού.^{18,175}

Ο **Sitzer και οι συνεργάτες του**¹⁷⁶ το 2003 προσπάθησαν να προσδιορίσουν εάν η γωνία έκφυσης της έσω καρωτίδας αρτηρίας είναι παράγοντας κινδύνου για την πρόωπη αθηροσκλήρωση. Στα πρώτα 1300 άτομα της μελέτης Carotid Atherosclerosis Progression Study, οι ερευνητές μέτρησαν υπερηχογραφικά το πάχος έσω-μέσου χιτώνα σε τρία σημεία, στην CCA, στον καρωτιδικό διχασμό και στον βολβό της ICA και κατέγραψαν την παρουσία αθηρωματικών πλακών. Μια τυποποιημένη εγκάρσια υπερηχογραφική τομή χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της γωνίας έκφυσης της ICA, η οποία εκφράστηκε ως γωνία περιστροφής σε σχέση με την ECA. Μετά από ανάλυση άλλων παραγόντων, όπως της ηλικίας, του φύλου και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, βρέθηκε ότι γωνία έκφυσης της ICA > 60° (οπίσθια / οπίσθια-έσω έκφυση της ICA) αποδίδει σχετικό λόγο πιθανοτήτων (Odds Ratio) για IMT στον βολβό της ICA στο υψηλότερο τεταρτημόριο στην αριστερή πλευρά 2,99 (95% CI, 1,86-4,83) και στη δεξιά πλευρά 2,07 (95% CI, 1,10-4,83) (αμφότερα, P = .035). Παρόμοια σχέση βρέθηκε για τις αθηρωματικές πλάκες για τις οποίες οι σχετικοί λόγοι πιθανοτήτων στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν στην αριστερή πλευρά 3,67 (95% CI, 1,49-9,03) και στη δεξιά πλευρά 2,07 (95% CI, 1,10- 4,83) (αμφότερα, P = ,035). Οι ερευνητές της μελέτης υποστήριξαν ότι η γωνία έκφυσης της ICA μπορεί να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τις πρώιμες αθηρωματικές βλάβες στον καρωτιδικό βολβό.

Το 2018 ο **Gregg και οι συνεργάτες του**¹⁷⁷ μελέτησαν με 3D υπερηχογραφία τους καρωτιδικούς διχασμούς 67 ασθενών, ηλικίας $65,9 \pm 11,5$ ετών, που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία. Οι εξεταζόμενοι ήταν στην πλειοψηφία τους άντρες (49/67) και είχαν σε ποσοστό 25,4% σακχαρώδη διαβήτη, 68,7% υπέρταση και 67,2% υπερλιπιδαιμία. Με την 3D

υπερηχογραφία μετρήθηκαν και ακολούθως υπολογίστηκαν ο όγκος της αθηρωματικής πλάκας στον καρωτιδικό βολβό και γεωμετρικές παράμετροι του καρωτιδικού διχασμού: το μήκος και ο όγκος του καρωτιδικού βολβού, η γωνία του διχασμού (BifA), η γωνία ICA/ECA, ICA/CCA και η γωνία του διχασμού προς την CCA, η επιφάνεια της εισόδου και της εξόδου ροής από τον βολβό (bulb inflow area/BIA και bulb outflow area/BOA αντίστοιχα), ο λόγος επιφανείας του διχασμού (το άθροισμα των επιφανειών των εγκάρσιων διατομών της ICA και της ECA διαιρούμενο με την επιφάνεια της εγκάρσιας διατομής της CCA) και ο λόγος (flare ratio) της επιφάνειας της μέγιστης εγκάρσιας διατομής στον διχασμό προς την επιφάνεια της CCA στο εγγύτερο τμήμα της (Εικόνα 20).

Εικόνα 20: Τρισδιάστατη ανακατασκευή του καρωτιδικού διχασμού χρησιμοποιώντας 3D υπερηχογραφία από τον Gregg και συν.¹⁷⁷

Η στατιστική επεξεργασία με συσχέτιση κατά Pearson και ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε θετική γραμμική συσχέτιση του όγκου της αθηρωματικής πλάκας στον καρωτιδικό βολβό με τη BIA, τον όγκο του βολβού και τη BifA και αρνητική γραμμική συσχέτιση με τη γωνία της ICA και το flare. Μετά από προσαρμογή της ηλικίας και του φύλου μόνο η BIA φάνηκε να διατηρεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Αξονική αγγειογραφία (Computed Tomography Angiography - CTA)

Ο Phan και οι συνεργάτες του¹⁷⁸ μελέτησαν αναδρομικά το 2012, με ημιαυτοματοποιημένες μεθόδους, τις καρωτιδικές CT αγγειογραφίες 178 ασθενών (ηλικίας $68,4 \pm 14$ ετών). Στον σκελετό του καρωτιδικού διχασμού που προέκυψε με κατάλληλο υπολογιστικό πρόγραμμα (Εικόνα 21) οι ερευνητές μέτρησαν τις ακτίνες των ICA, ECA και CCA σε σημεία που ισαπείχαν από τον διχασμό της ροής, τη γωνία της ICA, τη γωνία διχασμού μεταξύ ICA και ECA, την ελίκωση της CCA και της ICA και την planarity της ICA. Υπολόγισαν επίσης τον λόγο των διαμέτρων ICA/CCA και τον όγκο της ICA με τον τύπο του κυλίνδρου. Η στένωση της ICA μετρήθηκε σε περιφερικότερο σημείο και βάσει του κριτηρίου της μελέτης NASCET¹⁷⁹ διακρίθηκε σε στένωση $\geq 30\%$ ή $< 30\%$. Μετά από πολυπαραγοντική

ανάλυση παλινδρόμησης οι ερευνητές βρήκαν ότι η ακτίνα της ICA (OR, 0,20, 95% CI, 0,14-0,29), ο λόγος των διαμέτρων ICA / CCA (OR, 0,019, 95% CI, 0,003–0,106) και η γωνία της ICA (OR, 1,05, 95% CI, 1,04-1,07) συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη στένωση της ICA.

Εικόνα 21: Σχηματικό διάγραμμα στο οποίο φαίνονται οι ορισμοί των διαφόρων μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν από τον Phan και τους συνεργάτες του.¹⁷⁸

Μαγνητική αγγειογραφία (Magnetic Resonance Angiography - MRA)

Ο Thomas και οι συνεργάτες του¹⁵³ το 2005 μελέτησαν με μαγνητική αγγειογραφία την ετερογένεια της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων σε ηλικία ατόμων. Οι ακόλουθες γεωμετρικές παράμετροι εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη διακύμανση στον νεαρό πληθυσμό (Εικόνα 22): η γωνία διχασμού ($48,5^\circ \pm 6,3^\circ$ έναντι $63,6^\circ \pm 15,4^\circ$ σε μεγαλύτερα άτομα), η γωνία της ICA ($21,6^\circ \pm 6,7^\circ$ έναντι $29,2^\circ \pm 11,3^\circ$), η

ελίκωση της CCA ($0,010 \pm 0,003$ έναντι $0,014 \pm 0,011$), η ελίκωση της ICA ($0,025 \pm 0,013$ έναντι $0,086 \pm 0,105$), ο λόγος των διαμέτρων ICA/CCA ($0,81 \pm 0,06$ έναντι $0,77 \pm 0,12$), ο λόγος των διαμέτρων ECA/CCA ($0,81 \pm 0,06$ έναντι $0,75 \pm 0,13$) και ο λόγος επιφανείας (area ratio) που υπολογίστηκε από το άθροισμα της επιφάνειας των ICA και ECA προς την επιφάνεια της CCA ($1,32 \pm 0,15$ έναντι $1,19 \pm 0,35$).

Οι ερευνητές σημείωσαν ότι οι μεγάλες διακυμάνσεις που παρατηρήθηκαν στα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα υποδηλώνουν περισσότερο πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αγγειακής γεωμετρίας, της τοπικής αιμοδυναμικής, της αγγειακής γήρανσης και της αθηροσκλήρωσης, η διαλεύκανση των οποίων απαιτεί προοπτικές μελέτες.

Εικόνα 22: Ορισμοί των γεωμετρικών παραμέτρων που χρησιμοποίησαν ο **Thomas** και οι συνεργάτες του¹⁵³

Ο **Bizari** και οι συνεργάτες του¹⁸⁰ σε μια πρόσφατη μελέτη το 2014 χρησιμοποίησαν απεικονιστικά και κλινικά δεδομένα της μελέτης Atherosclerosis Risk In Communities στην οποία συμμετείχαν 2066 ασθενείς, ηλικίας 60 έως 85 ετών.¹⁸¹ Οι ερευνητές προσπάθησαν να εκτιμήσουν την υπόθεση ότι η γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού είναι παράγοντας κινδύνου για την αθηρωματική νόσο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: σε ασθενείς (1) χωρίς στένωση (0% στένωση κατά NASCET, πάχος τοιχώματος ICA > 1,38 mm ή πάχος τοιχώματος CCA > 2,06 mm), (2) χωρίς στένωση, χωρίς αναδιαμόρφωση προς τα έξω ή ακανόνιστο σχήμα του αυλού ή εμφανή στένωση, και (3) χωρίς στένωση, χωρίς αναδιαμόρφωση προς τα έξω και χωρίς ανωμαλία του αυλού. Μετά από ανάλυση πολλαπλής

γραμμικής παλινδρόμησης αποδείχθηκε ότι για την τρίτη ομάδα ο λόγος (flare) της μέγιστης επιφάνειας της CCA στον διχασμό (CCAm_{ax}) προς την επιφάνεια της CCA στο εγγύτερο τμήμα της (CCA₃) και η εγγύς καμπυλότητα (Εικόνα 23) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες του πάχους τοιχώματος της ICA σύμφωνα με τον προηγούμενα καταδεδειγμένο ρόλο τους στην πρόβλεψη της διαταραγμένης ροής¹⁸². Στην ευρύτερη πρώτη ομάδα ο ανωτέρω λόγος ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του πάχους τοιχώματος της ICA αλλά με μια αλλαγή στον συντελεστή παλινδρόμησης, η οποία αντικατοπτρίζει τις επιδράσεις της πάχυνσης του τοιχώματος στη γεωμετρία του αυλού. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού μπορεί να είναι ανεξάρτητος, αν και ασθενής, προγνωστικός δείκτης της πρώιμης πάχυνσης του τοιχώματος αλλά μόνο όταν αντιμετωπίζονται υποθέσεις σχετικά με την επίδραση της αθηροσκλήρωσης στη γεωμετρία. Υπογράμμισαν επίσης παγίδες στις οποίες πιθανώς υπέπεσαν προηγούμενες ερευνητικές προσπάθειες για την επιβεβαίωση του γεωμετρικού κινδύνου της αθηροσκλήρωσης.

Εικόνα 23: Αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις με ακραίες τιμές flare και καμπυλότητας, που δείχνουν ποιοι συνδυασμοί αναμένονται να έχουν υψηλό, μεσαίο και χαμηλό κίνδυνο διαταραγμένης τοιχωματικής διατμητικής τάσης. Από τον Bizari και συν.¹⁸⁰

3.4.3 Υπολογιστικά Μοντέλα

Η υπολογιστική ρευστομηχανική (Computational Fluid Dynamics, CFD) έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη μελέτη των επιδράσεων της καρωτιδικής γεωμετρίας στα τοπικά πρότυπα ροής και τη συσχέτιση αυτών με την καρωτιδική αθηρωματική νόσο. Περιλαμβάνει τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών, οι οποίοι με την αύξηση της υπολογιστικής τους μνήμης και ισχύος τα τελευταία 20 χρόνια, έδωσαν τη δυνατότητα εφαρμογής πολύπλοκων μαθηματικών μοντέλων για την προσομοίωση της αιματικής ροής σε συνθήκες ανάλογες με αυτές που επικρατούν στον καρωτιδικό διχασμό.

Για την εκτίμηση του ρόλου της καρωτιδικής γεωμετρίας στην τοπική αιμοδυναμική και την αθηρωμάτωση αναπτύχθηκαν από τη δεκαετία του 1980 πολλά υπολογιστικά μοντέλα, όπως του Bharadvaj^{183,184}, του Zarins⁵, του Karino¹⁸⁵, του Ku⁶⁷, του Kleinstreuer^{186,187}, του Perktold^{159,188}, του Wells¹⁶⁰ και των συνεργατών τους. Στις αρχικές αυτές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν εξιδανικευμένα θεωρητικά δισδιάστατα ή τρισδιάστατα γεωμετρικά μοντέλα του καρωτιδικού διχασμού,^{159,189} βασισμένα σε μέσες μετρήσεις από νεκροτομικό υλικό^{5,170} ή απεικονιστικές μεθόδους,¹⁶¹ σε συνθήκες μόνιμης και παλλόμενης ροής. Από ορισμένους ερευνητές χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές όπως η Laser Doppler βελοσιμετρία^{67,184} για τη μέτρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και αργότερα μια πιο συστηματική προσέγγιση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της παραμετρικής γεωμετρίας.¹⁹⁰

Αποδείχθηκε έτσι ότι η έκταση και η θέση της ζώνης ανακύκλωσης στον βολβό και η διάρκεια του διαχωρισμού της ροής κατά τη διάρκεια του σφυγμικού κύκλου επηρεάζονται από παραλλαγές της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού.^{160,190} Από νωρίς διατυπώθηκε η άποψη ότι τα αιμοδυναμικά φαινόμενα που είναι σημαντικά για την αθηρογένεση φαίνεται να σχετίζονται με την αναλογία της περιοχής εξόδου προς την περιοχή εισόδου ροής^{185,191,192} και τη γωνία διχασμού.^{159,161,191} Επίσης οι διαταραχές ροής γενικά και οι διαβαθμίσεις της τοιχωματικής διατμητικής τάσης ειδικότερα φαίνεται να μειώνονται σημαντικά σε καρωτιδικούς διχασμούς που είναι ομαλοί με σταδιακά μικρότερη διάμετρο και δεν έχουν

βολβό,¹⁶⁰ ενώ μεγαλύτερο πλάτος βολβού παράγει γενικά υψηλότερες μέσες τιμές τοιχωματικής διατμητικής τάσης.¹⁹⁰

Η ανάγκη για απευθείας συσχέτιση των αιμοδυναμικών παραμέτρων με την καρωτιδική παθολογία σε πραγματικές *in vivo* συνθήκες οδήγησε στη χρήση μεθόδων υπολογισμού της ταχύτητας ροής και της διατμητικής τάσης σε ανθρώπους που συνδυάστηκαν με τεχνικές ταυτόχρονης απεικόνισης των αγγείων και του αγγειακού τοιχώματος. Σε πολλές μελέτες αναπτύχθηκαν υπολογιστικά μοντέλα αναπαράστασης πραγματικών αγγείων με τη χρήση αγγειογραφίας,¹⁷³ 3D υπερηχογραφίας¹⁹³ και μαγνητικής αγγειογραφίας^{161,162,191,192,194} και αξιολογήθηκε η επίδραση διαφορετικών παραμέτρων της καρωτιδικής γεωμετρίας στην τοπική αιμοδυναμική και την αθηρωμάτωση.

Ο **Thomas και οι συνεργάτες του**¹⁹⁴ μελέτησαν με MRI τρία άτομα και έδειξαν ότι η επιπεδότητα (planarity) των καρωτιδικών αγγείων έχει μικρή σημασία στην τοπική αιμοδυναμική του καρωτιδικού διχασμού. Αντίθετα η καμπυλότητα φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο στην έκταση και το μέγεθος της τοιχωματικής διατμητικής τάσης και του δείκτη ταλαντευόμενης διάτμησης. Ο **Lee και οι συνεργάτες του**¹⁶² το 2008 σε μια εμπεριστατωμένη μελέτη 50 καρωτιδικών διχασμών από 25 νέους ενήλικες έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση ($P < .002$) της διαταραχής ροής με τον λόγο της εγγύς περιοχής εξόδου προς την περιοχή εισόδου ($\beta=0,5$) και την καμπυλότητα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας ($\beta=0,4$). Την ίδια χρονιά ο **Nguyen και οι συνεργάτες του**¹⁶¹ υποστήριξαν ότι μεγαλύτερες γωνίες της ICA αυξάνουν γενικά τη συχνότητα και την έκταση των ζωνών ανακύκλωσης και μειώνουν την τοιχωματική διατμητική τάση στο τοίχωμα του βολβού αυξάνοντας τον κίνδυνο σχηματισμού αθηρωματικών πλακών. Σε μια πρόσφατη μελέτη το 2010 ο **Markl και οι συνεργάτες του**¹⁹² χρησιμοποίησαν 4D μαγνητική αγγειογραφία 3 Tesla σε 64 φυσιολογικούς και 17 παθολογικούς καρωτιδικούς διχασμούς προκειμένου να μετρήσουν *in vivo* και να συσχετίσουν τοπικές γεωμετρικές κι αιμοδυναμικές παραμέτρους (Εικόνα 24). Οι ερευνητές συσχέτισαν σαφώς το μέγεθος της περιοχής του φυσιολογικού

καρωτιδικού τοιχώματος που εκτίθεται σε δυνητικά επιβλαβείς αιμοδυναμικούς δείκτες (απόλυτη τοιχωματική διατμητική τάση, δείκτης ταλαντευόμενης διάτμησης) με τις ακόλουθες γεωμετρικές παραμέτρους: τις μέγιστες διαμέτρους των ICA, CCA και ECA, τους λόγους των διαμέτρων ICA/CCA (β , 0,48) και (ICA+ECA)/CCA, τη γωνία διχασμού ($\beta > 0,47$) και την ελίκωση της CCA-ICA ($\beta < -0,56$). Η μελέτη έδειξε επίσης ότι σε περίπτωση στένωσης, η επερχόμενη μεταβολή της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού μπορεί να οδηγήσει στη μετατόπιση των κρίσιμων αιμοδυναμικών παραμέτρων άπω της αθηροσκληρωτικής βλάβης, ενώ η θεραπευτική παρέμβαση οδηγεί σε κατανομή παρόμοια με αυτή των υγιών εθελοντών.

Εικόνα 24: Σχηματική απεικόνιση των παραμέτρων που χρησιμοποίησαν ο Markl και συν.¹⁹² για τον χαρακτηρισμό της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού.

Ο **Huang και οι συνεργάτες του**¹⁹¹ το 2016 μελέτησαν με CT αγγειογραφία 30 ασθενείς ηλικίας 55 ± 14 ετών με καρωτιδική αθηρωματική στένωση $>50\%$ και 30 άτομα ελέγχου ηλικίας 50 ± 16 ετών, προκειμένου να αναλύσουν μορφομετρικά κι αιμοδυναμικά την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στον καρωτιδικό διχασμό. Οι ερευνητές έδειξαν ότι οι ασθενείς με στενωμένα αθηρωματικά αγγεία έχουν μεγαλύτερη γωνία ICA/CCA και γωνία διχασμού (αντίστοιχα, $151^\circ \pm 11^\circ$ και $42^\circ \pm 20^\circ$) και μικρότερη διάμετρο της ECA ($4,6 \pm 0,85$ mm) σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου ($144^\circ \pm 13^\circ$ και $36^\circ \pm 16^\circ$, $5,2 \pm 0,57$ mm), ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά όσον αφορά στη διάμετρο της CCA ($7,1 \pm 1,2$ έναντι $7,5 \pm 1,0$ mm, $P=0.18$).

Ο Πίνακας 3 στην επόμενη σελίδα δημοσιεύτηκε το 2016 σε άρθρο ανασκόπησης και συνοψίζει τις σημαντικότερες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας έως το 2016 που αναφέρονται στη γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού σε σχέση με την αθηροσκλήρωση.²¹

Table 1. Summary of the Most Important Conclusions of Each Study.

Study	Journal	Conclusion
Postmortem study Spelde et al ¹¹	<i>Eur J Vasc Surg.</i> 1990	A nonoptimal area ratio of a carotid bifurcation seems to be a factor in atherogenesis
Imaging studies Duplex scan Sitzer et al ¹⁴	<i>Stroke.</i> 2003	The angle of ICA origin may be an independent risk factor for early atherosclerotic changes at the ICA bulb
CTA Phan et al ¹⁵	<i>Stroke.</i> 2012	Carotid anatomy and geometry (ICA radius at the bifurcation; ICA angle) may enhance the risk of stenosis independent of traditional vascular risk factors and may be of help in very early identification of patients at high risk of developing carotid artery atherosclerosis for aggressive intervention
MRA Thomas et al ¹⁶	<i>Stroke.</i> 2005	Young vessels exhibited significantly less interindividual variation in carotid geometric parameters. Taken together with the major interindividual variations seen in older vessels, it suggests a more complex interrelationship between vascular geometry, local hemodynamics, vascular aging, and atherosclerosis, the elucidation of which now calls for prospective studies
Markl et al ¹⁷	<i>Circ Cardiovasc Imaging.</i> 2010	Flow-sensitive 4-D MRI identified alterations in the segmental in vivo WSS distribution associated with atherosclerotic disease, surgical therapy, and individual bifurcation geometry and could be a valuable technique to assess the individual risk of flow-mediated atherosclerosis and carotid plaque progression
Bijari et al ¹⁸	<i>Stroke.</i> 2014	Carotid bifurcation geometry is an independent, albeit weak, predictor of its early wall thickening but only when assumptions about geometric factors and the influence of disease on them are confronted
DSA Harrison and Marshall ²⁰	<i>Stroke.</i> 1983	Major differences in the geometry of the carotid bifurcation are unlikely to explain the different predisposition to carotid atheroma of different individuals. The minor changes detected seem more likely to reflect the effects of disease
Fisher and Fiemann ²¹	<i>Stroke.</i> 1990	Geometric factors of the carotid bifurcation, particularly the area ratio, may help explain intraindividual asymmetry in carotid atherosclerosis. Stenosis asymmetry was significantly associated with area ratio asymmetry
Schulz and Rothwell ²²	<i>Stroke.</i> 2001	A large interindividual differences in carotid bifurcation anatomy was found. These data highlight the potential importance of anatomic variation as a risk factor for atheroma and provide a firm basis for flow modeling studies
Computational models Perkold and Resch ³³	<i>J Biomed Eng.</i> 1990	In view of the significance of the reversed flow zones and of the accompanied low shear regions in atherogenesis, the geometry-dependent flow separation characteristics in the sinus is of substantial interest
Perkold et al ³⁴	<i>J Biomed Eng.</i> 1991	The hemodynamic phenomena, which are important in atherogenesis, are more pronounced in the large angle bifurcation
Thomas et al ³⁷	<i>Biorheology.</i> 2002	Vessel curvature—whether in- or out-of-plane—rather than planarity may deserve further scrutiny as a potential geometric risk factor for atherogenesis
Bressloff ³⁶	<i>J Biomed Eng.</i> 2007	A survey of the landscape confirms that bulb shape has the dominant effect on $\sim t$ (time-averaged shear stress), with maximum $\sim t$ occurring for large bulb widths. Also, it is shown that different sets of geometric parameters can produce low values of $\sim t$ by either relatively small intense areas or by larger areas of less intense reverse flow
Lee et al ³⁸	<i>Stroke.</i> 2008	Certain geometric features of the young adult carotid bifurcation are robust surrogate markers of its exposure to disturbed flow. Multiple regression revealed a significant relationship between disturbed flow and both proximal area ratio and bifurcation tortuosity
Nguyen et al ³⁹	<i>J Biomed Eng.</i> 2008	Larger internal carotid artery angles (θ_{IC}) generally increase the frequency and area of blood recirculation and lower the WSS on the sinus wall, hence increasing the risk of plaque buildup; larger off-plane angles generally increase the danger of plaque buildup; symmetric bifurcations were found to increase the WSS on the sinus wall and ease the risk of vascular disease
Huang et al ⁴⁰	<i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i> 2016	Patients with stenotic vessels have larger angles and smaller diameters of the external carotid artery compared with control participants, although there is no significant difference in the common carotid artery. Morphometric and hemodynamic analyses suggest that atherosclerotic plaques initiate at both sinus and carina regions of ICA and progress downstream

Abbreviations: Am J Physiol Heart Circ Physiol., *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*; Circ Cardiovasc Imaging., *Circulation Cardiovascular Imaging*; CTA, computed tomography angiography; 4-D, 4-dimensional; DSA, digital subtraction angiography; Eur J Vasc Surg., *European Journal of Vascular Surgery*; ICA, internal carotid artery; J Biomed Eng., *Journal of Biomedical Engineering*; MRA, magnetic resonance angiography; MRI, magnetic resonance imaging; WSS, wall shear stress.

Πίνακας 3: Περίληψη των σημαντικότερων συμπερασμάτων κάθε μελέτης.²¹

3.5 Πάχος του έσω μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT)

Το σύμπλεγμα του έσω μέσου χιτώνα (intima media complex) αποτελεί το τμήμα του αρτηριακού τοιχώματος όπου αρχίζει να αναπτύσσεται η αθηρωματική πλάκα με την εναπόθεση λιπιδίων. Η πρόωπη ανίχνευση της αθηρωματικής νόσου έχει επικεντρωθεί στο περιφερικό αρτηριακό δίκτυο και ειδικά στον καρωτιδικό διχασμό, που είναι μια προσιτή περιοχή στην υπερηχογραφία.^{9,10} Η υπερηχογραφία είναι ασφαλής, ταχεία, μη επεμβατική, σχετικά οικονομική και ευρέως διαθέσιμη μέθοδος, αποδεκτή ως ένα από τα καλύτερα μέσα για την εκτίμηση της δομής του αρτηριακού τοιχώματος, με υψηλή ευαισθησία και επαναληψιμότητα στην ανίχνευση πρώιμων σταδίων της αθηρωματικής νόσου και την έγκυρη εκτίμηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα.¹¹

Το πάχος του έσω μέσου χιτώνα (intima media thickness, IMT) ορίζεται ως ένα πρότυπο διπλής γραμμής που αναδεικνύεται υπερηχογραφικά στο εγγύς και άπω τοίχωμα της αρτηρίας, όταν το αγγείο απεικονίζεται κατά τον επιμήκη του άξονα.¹¹ (Εικόνα 18).

Εικόνα 18: Μέτρηση του IMT στο άπω τοίχωμα της αρτηρίας. Το IMT ορίζεται από δύο παράλληλες γραμμές, οι οποίες συνιστούν δύο ανατομικά όρια: την επιφάνεια διεπαφής του έσω χιτώνα με τον αγγειακό αυλό (κίτρινη γραμμή) και την επιφάνεια διεπαφής του μέσου με τον έξω χιτώνα (ροζ γραμμή).¹¹

Η υπερηχογραφική μέτρηση του IMT τεκμηριώθηκε ιστολογικά το 1986 από τον Pignoli και τους συνεργάτες του¹³ και αργότερα από άλλους ερευνητές^{195,196} και επομένως δεν συνιστά εναλλακτικό (surrogate) δείκτη αλλά απευθείας εκτίμηση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης στο αγγειακό τοίχωμα. Ο όρος εναλλακτικός χρησιμοποιείται με την έννοια της δυνατότητας πρόβλεψης αντίστοιχων αθηρωματικών αλλοιώσεων σε αρτηριακά δίκτυα (στεφανιαία αγγεία) που δεν είναι προσβάσιμα υπερηχογραφικά, αλλά και στη συσχέτιση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα με μελλοντικά συμβάματα από αθηρωματική νόσο.^{198,199}

3.5.1 Το IMT των καρωτίδων ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Η δυνατότητα πρόβλεψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων υπολογίζοντας τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο συμβάλλει στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, στην προσήλωση σε μέτρα πρόληψης ως αποτέλεσμα της επίγνωσης του ατομικού κινδύνου και στη χάραξη αποτελεσματικής πολιτικής υγείας. Από τα πολλά προγνωστικά μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου που έχουν βασιστεί σε πολυπαραγοντική ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων και κατά καιρούς έχουν προταθεί, τα πιο διαδεδομένα, αξιόπιστα κι επικυρωμένα είναι το Framingham Risk Score (FRS) και το European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Τα μοντέλα αυτά στηρίζονται στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και χρησιμοποιούνται αρκετά χρόνια, με μέτρια όμως ευαισθησία και ειδικότητα για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβαμάτα.²⁰⁰

Η διαπίστωση ότι αξιόλογο ποσοστό καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν μπορεί να αποδοθεί σε κάποιον από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου έχει οδηγήσει στην αναζήτηση άλλων παραμέτρων, ιδίως στα άτομα μέσου καρδιαγγειακού κινδύνου. Μεταξύ αυτών, το πάχος του έσω μέσου χιτώνα που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως δείκτης υποκλινικής αθηρωμάτωσης έχει προταθεί για την πρόβλεψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

3.5.2 Επιπρόσθετη αξία του IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Πολλές μεγάλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη συσχέτιση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (CCA IMT) με την επίπτωση νέων καρδιακών επεισοδίων¹¹ (όπως η ARIC²⁰¹, η μελέτη Rotterdam⁵¹, η MESA¹², η CHS²⁰², η CAPS²⁰³, η μελέτη Tromso²⁰⁴). Η Ischemic Heart Disease ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε συσχέτιση του CCA IMT με μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια και ειδικότερα αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 11% για κάθε αύξηση του IMT κατά 0,1 mm²⁰⁵. Η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ARIC²⁰¹ έδειξε ότι στους άνδρες αύξηση των τιμών του CCA IMT κατά 0,2 mm συνοδεύεται από 35% αύξηση του κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή

αιφνίδιο θάνατο, ενώ για τιμές $IMT > 1mm$ ο κίνδυνος είναι σχεδόν 200%. Στις γυναίκες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 69% και 500%. Τρεις από τις πρώτες μελέτες που συσχέτισαν το CCA IMT με καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριέλαβαν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ως κλινική μέτρηση-στόχο^{51,202,206} και έθεσαν για πρώτη φορά την υπόνοια ότι το CCA IMT μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση Α.Ε.Ε. Στις μελέτες Rotterdam⁵¹ και CHS²⁰² κάθε μεταβολή του CCA IMT κατά μία σταθερά απόκλιση αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης των Α.Ε.Ε. κατά 34% σε διάστημα 2,7 ετών και την ετήσια συχνότητα κατά 28% σε ασυμπτωματικά άτομα ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.^{51,202}

Εντούτοις, το CCA IMT ως παράμετρος πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να έχει πρόσθετη αξία στα σύγχρονα προγνωστικά μοντέλα των κλασικών παραγόντων κινδύνου, όπως το Framingham Risk Score (FRS) και το SCORE. Στις μελέτες που εξετάστηκε ωστόσο το ανωτέρω ερώτημα, τα αποτελέσματα ήταν μάλλον αντικρουόμενα.

Στη μελέτη CHS²⁰² η προσθήκη του CCA IMT βελτίωσε την ικανότητα του μοντέλου FRS για ΑΕΕ και καρδιαγγειακή νόσο. Παρόμοια στις μελέτες ARIC²⁰¹ και Rotterdam⁵¹ η προσθήκη του CCA IMT φάνηκε να έχει επιπρόσθετη αξία σε αρκετούς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Αντίθετα στη μελέτη MESA¹², όταν το CCA IMT συνεκτιμήθηκε με το FRS απέτυχε να προβλέψει καλύτερα τον κίνδυνο για ΑΕΕ και καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη Framingham Offspring²⁰⁷ το CCA IMT και η μέγιστη τιμή IMT της έσω καρωτίδας προέβλεψαν τα τελικά σημεία, όμως μόνο το IMT της έσω καρωτίδας βελτίωσε σημαντικά την επαναταξινόμηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

Λόγω των ανωτέρω αντιφατικών αποτελεσμάτων έγιναν σημαντικές μετα-αναλύσεις επί του θέματος. Η πρώτη²⁰⁸ συμπεριέλαβε μεγάλες κλινικές μελέτες κι έδειξε ότι για κάθε 0,1 mm αύξηση του CCA IMT αυξάνει ο μελλοντικός κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών με δεδομένα από 36.984 ασθενείς φάνηκε ότι η σχέση μεταξύ της αύξησης του CCA IMT και του καρδιαγγειακού κινδύνου στον γενικό πληθυσμό

παραμένει αναπόδεικτη.²⁰⁹ Παρόμοια, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 μελετών κοόρτης με δεδομένα από 45.828 ασθενείς, η προσθήκη μετρήσεων CCA IMT στο FRS συσχετίστηκε με μικρή βελτίωση στην πρόβλεψη του 10-έτους κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου ή Α.Ε.Ε., αλλά η βελτίωση αυτή φάνηκε να μην έχει περαιτέρω κλινική σημασία.²¹⁰ Η μετα-ανάλυση αυτή ήταν και η βάση για τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association / American College of Cardiology (ACC/AHA) το 2013⁴⁷ στις οποίες υποβιβάστηκε ο ρόλος του IMT. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε μια μετα-ανάλυση 6 μελετών κοόρτης με δεδομένα από 32.299 ασθενείς²¹¹. Ενώ αύξηση του CCA IMT της τάξης του 0,1 mm ήταν προγνωστική για έμφραγμα του μυοκαρδίου και Α.Ε.Ε., η προσθήκη του στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου δεν βελτίωνε την πρόβλεψη κινδύνου.

3.5.3 Το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας έναντι του IMT σε άλλα τμήματα του καρωτιδικού διχασμού

Διάφορες μελέτες έχουν προτείνει την ύπαρξη διαφορετικής σχέσης του IMT στα διάφορα τμήματα των καρωτιδικών αρτηριών με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η British Regional Heart Study²⁰⁶ έδειξε ότι παρόλο που το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας και του βολβού σχετίζονται μεταξύ τους, το CCA IMT συσχετίζεται καλύτερα με παράγοντες κινδύνου για Α.Ε.Ε. ενώ το IMT του βολβού με την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Παρόμοια, αρκετές άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το CCA IMT υπερέχει στην πρόγνωση των Α.Ε.Ε.²¹² ενώ το IMT της έσω καρωτίδας σχετίζεται περισσότερο με καρδιαγγειακά συμβάματα.²¹³ Στη μελέτη Framingham Offspring²⁰⁷ η μέγιστη τιμή IMT της έσω καρωτίδας φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά την επαναταξινόμηση των ατόμων της μελέτης όταν προστίθεται στο FRS ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο για την κοινή καρωτίδα. Επίσης στη μελέτη MESA¹² παρατηρήθηκε επιπρόσθετο προγνωστικό όφελος όταν στο FRS προστέθηκε το IMT της έσω καρωτίδας σε αντίθεση με το CCA IMT.

Ο Johnsen και οι συνεργάτες του²¹⁴ το 2009 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πλάκα που μετράται στον καρωτιδικό βολβό ή στην ICA σχετίζεται ισχυρότερα με την

υπερλιπιδαιμία και το κάπνισμα και αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ το CCA IMT σχετίζεται ισχυρότερα με την υπέρταση και το ισχαιμικό Α.Ε.Ε. Οι μετρήσεις λοιπόν του IMT στην κοινή καρωτίδα αρτηρία έχουν ισχυρότερη προγνωστική αξία για τα Α.Ε.Ε., ενώ το IMT της έσω καρωτίδας αρτηρίας φαίνεται να υπερισχύει στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αθηρωματικής αιτιολογίας.^{206,215} Μελέτες, που είχαν επικεντρωθεί στη συσχέτιση του IMT με την επίπτωση ισχαιμικών Α.Ε.Ε. επιβεβαίωσαν αυτήν την υπόθεση,^{50,216-218} πολύ πρόσφατα και σε ελληνικό πληθυσμό.²¹⁹

3.5.4 Το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας έναντι της καρωτιδικής πλάκας ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Το CCA IMT έχει συσχετιστεί με την παρουσία πλάκας σε άλλα σημεία του καρωτιδικού διχασμού.²²⁰ Σε αντίθεση με το CCA IMT ωστόσο, η επιπρόσθετη προγνωστική αξία των καρωτιδικών πλακών στα χρησιμοποιούμενα προγνωστικά μοντέλα των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου FRS και SCORE έχει τεκμηριωθεί. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ποιοτική ή ποσοτική εκτίμηση των καρωτιδικών πλακών είναι ανώτερος προγνωστικός δείκτης για τον μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με το CCA IMT.^{206,221-225} Φορτίο καρωτιδικής πλάκας $> 300 \text{ mm}^2$ συσχετίζεται με συνολικό φορτίο ασβεστίου στεφανιαίων αρτηριών (calcium score) > 100 και φαίνεται να είναι ένα εύλογο κατώφλι για την πρόβλεψη υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου²²⁶. Είναι ενδιαφέρον ότι η συνδυασμένη αξιολόγηση της καρωτιδικής και μηριαίας πλάκας φαίνεται να παρέχει ακόμη πιο ακριβή πρόβλεψη κινδύνου σε σύγκριση με τις καρωτιδικές πλάκες μόνο.^{227,228}

Η ανώτερη προγνωστική ακρίβεια των καρωτιδικών πλακών σε σύγκριση με το CCA IMT μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι οι πλάκες αντιπροσωπεύουν αθηροσκληρωτική διαδικασία, ενώ το CCA IMT μπορεί να επηρεάζεται τόσο από την αθηροσκλήρωση όσο και από την αρτηριοσκλήρωση. Αυτό το επιχείρημα υποστηρίζεται περαιτέρω από τις παρατηρήσεις ότι η γενετική σύνθεση επηρεάζει σημαντικά το CCA IMT, ενώ ο σχηματισμός

πλάκας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από συμβατικούς παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και η πρόσληψη νικοτίνης. Το CCA IMT μπορεί να αντανakλά την πάχυνση του μέσου χιτώνα και όχι του έσω, διαφοροποιώντας τη διάχυτη προδιάθεση από την εστιακή αθηρωματική στενωτική νόσο.^{229,230} Το πάχος έσω μέσου χιτώνα δεν αντικατοπτρίζει μόνο την πρώιμη αθηροσκλήρωση, αλλά και την αντισταθμιστική αναδιαμόρφωση του αρτηριακού τοιχώματος κατά την οποία μεγάλη μεσοπρόθεσμη υπερτροφία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της υπερπλασίας των λείων μυικών κυττάρων και των ινοκυττάρων. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η διάχυτη πάχυνση του τοιχώματος της κοινής καρωτίδας αρτηρίας αποτελεί ξεχωριστό φαινότυπο από την καρωτιδική πλάκα, η οποία το πιθανότερο καθορίζεται από μια ομάδα διαφορετικών βιολογικών και γενετικών παραγόντων.²³¹

3.5.5 Ρόλος του IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας στην κλινική πράξη

Στις κατευθυντήριες οδηγίες⁴⁶ της American Heart Association / American College of Cardiology (ACC/AHA) το 2010 για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικούς ενήλικες, η ένδειξη για τη μέτρηση του CCA IMT ήταν της τάξης Ια σε ασυμπτωματικά άτομα ενδιάμεσου κινδύνου. Δεδομένων ωστόσο των αποτελεσμάτων των μετα-αναλύσεων^{209,210} που απέτυχαν να δείξουν προσθετική προγνωστική αξία του CCA IMT, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association / American College of Cardiology (ACC/AHA) το 2013⁴⁷ υποβίβασαν τον ρόλο του CCA IMT (τάξη ΙΙΙ: no benefit). Στις πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες της American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology το 2017,²³² το CCA IMT υποστηρίζεται ότι θα μπορούσε να εφαρμοστεί ως εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου στην προσδιορισμό της ανάγκης για πιο επιθετικές προληπτικές στρατηγικές κατά των καρδιαγγειακών παθήσεων (βαθμός Β, βέλτιστο επίπεδο 2) αλλά όχι ως μέθοδος ρουτίνας.

3.5.6 Ηχογένεια του συμπλέγματος έσω μέσου χιτώνα (IM)

Η χρησιμότητα της εκτίμησης της ηχογένειας του συμπλέγματος έσω μέσου χιτώνα βρίσκεται υπό διερεύνηση.²³³ Στη μελέτη των Polak και των συνεργατών του²³⁴ η ηχογένεια του IM βρέθηκε να σχετίζεται με πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ των οποίων με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress. Η μέτρηση της ηχογένειας του IM μπορεί να αποτελεί επίσης συνολικό δείκτη της σύστασης του αγγειακού τοιχώματος και σε άλλα αρτηριακά διαμερίσματα επιδρώντας στη συνολική καρδιαγγειακή θνητότητα.²³⁵

3.5.7 Φυσιολογικές τιμές του IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας

Οι χρησιμοποιούμενες «φυσιολογικές τιμές» του CCA IMT έχουν γενικά καθοριστεί σε μεγάλες μελέτες²³⁶ με βάση τα ιστογράμματα κατανομής των τιμών στον γενικό υγιή πληθυσμό¹⁴⁷ και εξαρτώνται έντονα από την ηλικία και το φύλο. Ως ανώτερη φυσιολογική τιμή έχει επιλεγθεί σχετικά αυθαίρετα αυτή που αντιστοιχεί στο 75^ο εκατοστημόριο της κατανομής στον γενικό πληθυσμό. Μιλώντας με απόλυτα μεγέθη και με βάση την ως τώρα βιβλιογραφία, οι μετρήσεις του CCA IMT κυμαίνονται από 0,5 έως 1,2 mm. Παρά την έλλειψη σχετικής ομοφωνίας, τιμές CCA IMT ≥ 1 mm θεωρούνται ενδεικτικές αθηρωματικής βλάβης ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου²³⁷⁻²³⁹ και σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και / ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο.²³⁰

3.5.8 Παράγοντες που σχετίζονται με το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας

Οι παράγοντες που εξηγούν με μεγαλύτερη συνέπεια τις διακυμάνσεις των τιμών του CCA IMT στις διάφορες μελέτες (Malmö²³¹ [2015], ELSA-Brasil¹⁴ [2015], CARDIA⁵² [2010], PARC²⁴⁰ [2009], CAPS²⁴¹ [2006], VITA²⁴² [2005], ARIC²³⁶ [1993], Rotterdam⁴²³ [1993]) είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και ο δείκτης μάζας σώματος.

Ηλικία: Προϊούσας της ηλικίας υπάρχει σημαντικά σταθερή αύξηση του IMT σε όλα τα τμήματα του καρωτιδικού διχασμού.^{240-242,244} Σύμφωνα με τη μελέτη ARIC²³⁶ ο ρυθμός

αύξησης του CCA IMT είναι $\approx 0,01$ mm/έτος, ομοίως στους άνδρες και στις γυναίκες και είναι μικρότερος από τον ρυθμό αύξησης στην έσω καρωτίδα αρτηρία. Κατά τον Schmidt-Trucksäss και τους συνεργάτες του²⁴⁵ ο ρυθμός αύξησης του CCA IMT είναι $\approx 0,052$ mm/10έτη, ενώ ο Homma και οι συνεργάτες του²⁴⁶ υποστήριξαν ότι το CCA IMT αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία από μια μέση τιμή 0,48 mm, στην ηλικία των 40ετών, σε 1,02 mm στην ηλικία των 100 ετών, ακολουθώντας τον τύπο ($0,009 \times \text{ηλικία σε έτη} + 0,116$ mm).

Φύλο: Οι περισσότερες μελέτες^{14,52,92,147,247} διαπιστώνουν ότι οι άνδρες έχουν σε σχέση με τις γυναίκες υψηλότερες μέσες τιμές CCA IMT. Επειδή δε, το πάχος του CCA IMT επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία και το φύλο,^{147,244,246} πολλοί υποστηρίζουν ότι θα έπρεπε να υπάρχουν διαθέσιμα ιστογράμματα διορθωμένα και για τους δυο αυτούς παράγοντες.

Φυλή: Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στη λευκή και τη μαύρη φυλή.^{14,52}

Πλευρά: Σημαντική διαφορά όσον αφορά στο IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας υπάρχει επίσης μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς πλευράς με υψηλότερες τιμές στην αριστερή πλευρά.²⁴⁸ Ο Luo και οι συνεργάτες του²⁴⁹ μελέτησαν 447 άτομα και βρήκαν ότι οι αιμοδυναμικές και βιοχημικές μεταβολές είχαν διαφορετικές επιδράσεις στο CCA IMT ανάλογα με την πλευρά. Το IMT της αριστερής CCA έδειξε καλύτερη συσχέτιση με τις βιοχημικές μεταβολές και ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις ηλικίες 35 έως 65 ετών ($p=0,01-0,05$) σε σύγκριση με το IMT της δεξιάς CCA που συσχετίστηκε καλύτερα με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και αυξήθηκε 10 χρόνια αργότερα.

Δυσλιπιδαιμία και οικογενής υπερχοληστερολαιμία: Η δυσλιπιδαιμία και η οικογενής υπερχοληστερολαιμία σχετίζονται με το IMT καθώς εμπλέκονται ισχυρά στην παθοφυσιολογία της αθηρωματικής νόσου. Η αύξηση του CCA IMT έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα της HDL στη μελέτη Malmo²³¹ και την αναλογία LDL/HDL στη μελέτη ELSA-Brasil.¹⁴ Το CCA IMT έχει επίσης βρεθεί ότι είναι σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Στη μελέτη PVCMETRA²⁵⁰ αναλύθηκε το IMT των

καρωτίδων αρτηριών σε 101 άνδρες ηλικίας 28 έως 60 ετών που δεν παρουσίαζαν κανένα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου εκτός από το κάπνισμα και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία είχαν σημαντικά αυξημένο CCA IMT σε σχέση με τους νορμοχοληστερολαιμικούς άνδρες.

Υπέρταση: Η συσχέτιση ανάμεσα στην υπέρταση και το του CCA IMT έχει εξετασθεί σε ποικίλες μελέτες^{14,52,231,251} και έχει βρεθεί ότι τα υπερτασικά άτομα έχουν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές CCA IMT συγκριτικά με τα νορμοτασικά άτομα.^{243,252} Μελέτες σε επιλεγμένους πληθυσμούς^{253,254} βρήκαν στενή συσχέτιση ανάμεσα στο CCA IMT και τη συστολική αρτηριακή πίεση, η οποία πιθανώς είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος.^{254,255} Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το IMT σχετίζεται με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης ακόμα και εντός των φυσιολογικών ορίων.²⁵⁶

Σακχαρώδης διαβήτης: Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν αυξημένο CCA IMT σε σχέση με τους υγιείς²⁵⁷ κατά 70 μm σύμφωνα με τη μελέτη κοόρτης IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study).^{258,259} Μια πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση 21 μελετών²⁶⁰ έδειξε ότι στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η αύξηση του CCA IMT είναι κατά 13% μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα έλεγχου. Η διαφορά αυτή αντιστοιχεί σε μια «γήρανση» της καρωτίδας αρτηρίας κατά δέκα χρόνια σε σύγκριση με τους μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και συνδέεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σχεδόν κατά 40%. Η υπεργλυκαιμία έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο IMT στις καρωτίδες, απομένει ωστόσο να τεκμηριωθεί, όπως προτάθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη²⁶¹ εάν η αύξηση αυτή αντικατοπτρίζει πρώιμες αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις ή προσαρμοστική αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγείου η οποία συμβαίνει ως απόκριση στην επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος.

Τρόπος ζωής : Κάπνισμα - Αλκοόλ - Δείκτης Μάζας σώματος: Ο τρόπος ζωής επηρεάζει το IMT των καρωτίδων.²⁶² Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα σχετίζεται ισχυρά με την αύξηση του IMT και μάλιστα η σχέση αυτή φάνηκε να είναι δόσοεξαρτώμενη.²⁶³⁻²⁶⁵ Η

κατανάλωση αλκοόλ²⁶⁶ και ο δείκτης μάζας σώματος²⁶⁷ σχετίζονται επίσης με το IMT ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Μείωση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 kg/m² μπορεί να μειώσει το CCA IMT ετησίως κατά 0,13 mm.²⁶¹

Εντούτοις, το μεγαλύτερο ποσοστό (>60%) της μεταβλητότητας των τιμών του CCA IMT δεν εξηγείται από τους "παραδοσιακούς" καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα όταν το IMT μετράται σε περιοχές ελεύθερες αθηρωματικών πλακών.^{11,14,15,52,268} Στη μελέτη ELSA-Brasil¹⁴ που περιέλαβε 9.792 άτομα, ηλικίας 35-74 ετών, οι καθιερωμένοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου μπορούσαν να εξηγήσουν ποσοστό <40% της διακύμανσης του CCA IMT, στη μελέτη NOMAS¹⁵ σε έναν πολυεθνικό πληθυσμό 1.790 ατόμων, μέσης ηλικίας 69±9 ετών, ποσοστό ~11-16%, στη μελέτη CARDIA⁵² που περιέλαβε 2.920 μαύρα και λευκά άτομα, μέσης ηλικίας 45 ετών, ποσοστό ~27% και στη μελέτη Cardiovascular Health Collaborative Research Group²⁶⁸ που περιέλαβε 5.117 άτομα, ηλικίας ≥65 ετών, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου μπορούσαν να εξηγήσουν ποσοστό μόλις ~17% της διακύμανσης του CCA IMT. Μια εξήγηση για τις διαφορές αυτές συνδέεται πιθανώς με τη γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού και την τοπική αιμοδυναμική.¹⁶

II. Ειδικό μέρος

A. ΣΚΟΠΟΣ

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στο πάχος του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (CCA IMT), ως δείκτη πρόιμης αθηρωματικής νόσου, και στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του καρωτιδικού διχασμού.

Δευτερεύοντες στόχοι είναι η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού με το UB score και την παρουσία αθηρωματικών πλακών.

B. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

B.1 Ασθενείς - Δείγμα μελέτης

Πρόκειται για μια μη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν σταδιακά άντρες και γυναίκες, ελληνικής καταγωγής, ηλικίας 50 έως 60 ετών, χωρίς οικογενειακό ιστορικό, συμπτώματα ή σημεία καρδιαγγειακής νόσου. Οι εξεταζόμενοι παραπέμφθηκαν για υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου και συμμετείχαν στη μελέτη μετά την ενημέρωση και συναίνεσή τους τηρώντας τις απαιτούμενες συνθήκες βιοηθικής και προστασίας των προσωπικών τους δεδομένων. Οι εξεταζόμενοι εντάχθηκαν με σειρά προτεραιότητας ώστε, όπως προέκυπτε από το ατομικό ιστορικό, τις σωματομετρικές εξετάσεις, τη μέτρηση αρτηριακής πίεσης και τις εξετάσεις αίματος, οι επιμέρους ομάδες να είναι κατά το δυνατό ισοδύναμες όσον αφορά στο φύλο και την παρουσία ή μη παραγόντων κινδύνου.

B.1.1 Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν όσοι εξεταζόμενοι πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Ηλικία < 50 ετών ή > 60 ετών.
2. Καταγωγή άλλη εκτός της Ελληνικής.
3. Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου ή αιφνίδιος θάνατος σε συγγενή πρώτου βαθμού, κάτω των 55 ετών για άντρες και κάτω των 65 ετών για γυναίκες.
4. Συμπτώματα ή/και σημεία καρδιαγγειακής νόσου.

B.1.2 Παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης - Ορισμοί

Για τους παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- Υπερλιπιδαιμία: ολική χοληστερόλη ορού >200 mg/dl ή LDL χοληστερόλη >150 mg/dl ή τριγλυκερίδια >180 mg/dl ή HDL χοληστερόλη <35 mg/dl ή λόγος της ολικής χοληστε-

ρόλης προς την HDL χοληστερόλη (αθηρωματικός δείκτης) $\geq 3,5$ ή λήψη υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής.

- Υπέρταση: συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mm Hg ή λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής.
- Σακχαρώδης διαβήτης: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) $\geq 6.5\%$ ή γλυκόζη νηστείας >110 mg/dl ή λήψη υπογλυκαιμικής φαρμακευτικής αγωγής.
- Κάπνισμα: ιστορικό καπνίσματος εκφρασμένο σε "πακέτα-έτη" που αφορά στον αριθμό των πακέτων των τσιγάρων που έχει καπνίσει ο εξεταζόμενος ανά ημέρα επί τον αριθμό των ετών καπνίσματος.

Παθολογικές τιμές ορίστηκαν για τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) ≥ 30 kg/m², για τη λιποπρωτεΐνη (a) >30 mg/dL, για την κρεατινίνη ορού $>1,2$ mg% και για τα επίπεδα ομοκυστεΐνης >15 mcmol/L.

Στην ομάδα ατόμων χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης εντάχθηκαν οι εξεταζόμενοι που όπως προέκυψε από το ατομικό ιστορικό, τις σωματομετρικές εξετάσεις, τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και τις εξετάσεις αίματος:

- ΔΕΝ είχαν υπερλιπιδαιμία, δηλαδή είχαν ολική χοληστερόλη ορού ≤ 200 mg/dl, LDL χοληστερόλη ≤ 150 mg/dl, τριγλυκερίδια ≤ 180 mg/dl, HDL χοληστερόλη ≥ 35 mg/dl, λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη (αθηρωματικό δείκτη) $<3,5$ και δεν είχαν λάβει ποτέ υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή.
- ΔΕΝ είχαν υπέρταση, δηλαδή είχαν συστολική αρτηριακή πίεση <140 mmHg, διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mm Hg και δεν είχαν λάβει ποτέ αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή.
- ΔΕΝ είχαν σακχαρώδη διάβητη, δηλαδή είχαν γλυκόζη νηστείας ≤ 110 mg/dl, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) $<6,5\%$ και δεν είχαν λάβει ποτέ υπογλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή.
- ΔΕΝ ήταν πρώην ή τωρινοί καπνιστές.

- ΔΕΝ ανέφεραν κατανάλωση αλκοόλ.
- ΔΕΝ ήταν παχύσαρκοι, δηλαδή είχαν Δείκτη Μάζας Σώματος $<30 \text{ kg/m}^2$.

B.2 Ερωτηματολόγιο δημογραφικών και κλινικών δεδομένων

Για όλους τους συμμετέχοντες συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο το οποίο περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία και πληροφορίες ατομικού ιατρικού ιστορικού και φαρμακευτικής αγωγής.

B.2.1 Δημογραφικά στοιχεία

Συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με το φύλο και την ηλικία του κάθε εξεταζομένου.

B.2.2 Ατομικό ιστορικό - φαρμακευτική αγωγή

Στη συνέχεια καταγράφηκαν στοιχεία σχετικά με το ατομικό ιστορικό του κάθε εξεταζομένου όσον αφορά στην ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και σχετικής παρελθούσας ή τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής.

B.3 Σωματομετρικές και κλινικές παράμετροι

Την ημέρα της υπερηχογραφικής εξέτασης μετρήθηκαν και καταγράφηκαν οι ακόλουθες σωματομετρικές παράμετροι: το ύψος (m), το βάρος σώματος (kg), ο δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2), η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση ηρεμίας (mmHg).

Η μέτρηση του βάρους έγινε με ηλεκτρονική ζυγαριά χωρίς παπούτσια και βαρύ ρουχισμό με προσέγγιση 0,1kg. Το ύψος μετρήθηκε με αναστημόμετρο τοίχου με προσέγγιση 1cm. Ο εξεταζόμενος στεκόταν όρθιος χωρίς παπούτσια με τα πόδια ενωμένα, την πλάτη ίσια στην κάθετη κλίμακα και το κεφάλι όρθιο κοιτώντας ευθεία μπροστά. Από το αποτέλεσμα των δύο παραπάνω μετρήσεων υπολογίσθηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) σύμφωνα με τον τύπο: $\text{BMI} = \text{βάρος σώματος (kg)} / \text{ύψος}^2 \text{ (m)}$.

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με σφυγμομανόμετρο στο αριστερό άνω άκρο δύο φορές και καταγράφηκε ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων. Ο εξεταζόμενος ήταν σε ύπτια θέση και οι μετρήσεις έγιναν μετά από τουλάχιστον 5 λεπτά ηρεμίας.

B.4 Εργαστηριακές εξετάσεις

Ο εργαστηριακός έλεγχος όλων των εξεταζομένων πραγματοποιήθηκε στο ίδιο κέντρο την ημέρα της υπερηχογραφικής εξέτασης ή κατά τη διάρκεια της επόμενης εβδομάδας. Περιελάμβανε αιματολογικό έλεγχο μετά από δωδεκάωρη νηστεία για προσδιορισμό της γλυκόζης νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), του λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη ορού, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, λόγος ολικής χοληστερόλης προς HDL χοληστερόλη-αθηρωματικός δείκτης), της λιποπρωτεΐνης (a), της κρεατινίνης και της ομοκυστεΐνης ορού.

B.5 Υπερηχογραφική εξέταση των καρωτίδων

Όλες οι υπερηχογραφικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στο ίδιο κέντρο από δύο ακτινολόγους (ο ένας εκ των δύο με πολυετή εμπειρία) με ηχοβολέα γραμμικής διάταξης 10 MHz. Η εξέταση και οι επιμέρους μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας (American Society of Echocardiography)²⁶⁹ και του Mannheim Carotid Intima Media Thickness and Plaque consensus.¹¹ Οι εξετάσεις αποθηκεύτηκαν σε ψηφιακό μέσο ώστε οι μετρήσεις να επανελεγχθούν τυφλά σε δεύτερο χρόνο.

B.5.1 Θέση του εξεταζομένου και του ηχοβολέα

Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν σε ύπτια θέση, με τον αυχένα σε ήπια υπερέκταση και την κεφαλή σε στροφή 45° αντίθετα προς την πλευρά του ελεγχόμενου αγγείου. Ένας αρχικός έλεγχος με εγκάρσια σάρωση σε όλο το μήκος του τραχήλου από την υπερκλείδια χώρα μέχρι τη γωνία της κάτω γνάθου επέτρεπε στον εξεταστή να εκτιμήσει τη μορφολογία του καρωτιδικού διχασμού, την παρουσία αθηρωματικών πλακών, την κατεύθυνση και την πορεία των αγγείων και να σχεδιάσει την περαιτέρω υπερηχογραφική προσέγγιση με εγκάρσιες και επιμήκεις προβολές.

Σε κάθε εξεταζόμενο η επιμήκης απεικόνιση των αγγείων έγινε με δύο προσπελάσεις, προσθιοπλάγια και οπισθοπλάγια (Εικόνα 26). Σημειώνεται ότι η πλάγια προσπέλαση όπισθεν

του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός συνιστάται επειδή προσφέρει την καλύτερη ανάλυση στο μεσαίο επίπεδο.¹¹

Εικόνα 26: Θέση της κεφαλής και προσανατολισμός του ηχοβολέα.²⁶⁹

Στους εξεταζόμενους που κατέστη δυνατό, η κοινή, η έσω και η έξω καρωτίδα αρτηρία απεικονίστηκαν ταυτόχρονα στην ίδια επιμήκη προβολή, η οποία προτιμάται επειδή πρόκειται για μια αναπαραγωγίμη εικόνα που βασίζεται σε ανατομικά οδηγία σημεία¹¹ (Εικόνα 27).

Εικόνα 27: Επιμήκης προβολή στην οποία απεικονίζεται ο καρωτιδικός διχασμός.

B.5.2 Παρουσία αθηρωματικών πλακών

Σε κάθε καρωτιδικό διχασμό προσδιορίστηκε και καταγράφηκε με επιμήκη και εγκάρσια απεικόνιση η ύπαρξη και ο αριθμός των αθηρωματικών πλακών, η ακριβής εντόπισή τους, το μέγιστο πάχος και ο βαθμός στένωσης που προκαλούσαν βάσει ανατομικών και αιμοδυναμικών κριτηρίων.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Mannheim Carotid Intima Media Thickness and Plaque Consensus¹¹, ως αθηρωματική πλάκα ορίζεται η εστιακή αλλοίωση που προβάλλει εντός του αγγειακού αυλού κατά τουλάχιστον 0,5mm ή 50% της τιμής του IMT στο περίξ τοίχωμα ή έχει πάχος >1,5mm μετρούμενη από το όριο έσω/έξω χιτώνα έως το όριο έσω χιτώνα/αγγειακού αυλού (Εικόνα 28).

Εικόνα 28: Σχηματική αναπαράσταση του καρωτιδικού διχασμού. Ορισμός της αθηρωματικής πλάκας σύμφωνα με το Mannheim Consensus: (1) πάχος >1,5 mm, (2) προβολή εντός του αγγειακού αυλού >0,5 mm, (3,4) προβολή εντός του αγγειακού αυλού > 50% της τιμής του IMT στο περίξ τοίχωμα.¹¹

B.5.3 Πάχος έσω μέσου χιτώνα (IMT)

Ορισμός

Ως πάχος έσω μέσου χιτώνα ή intima media thickness (IMT) ορίζεται το πρότυπο διπλής γραμμής που αναδεικνύεται στην υπερηχογραφία και στα δύο τοιχώματα της αρτηρίας (εγγύς και άπω) όταν το αγγείο απεικονίζεται κατά τον επιμήκη του άξονα. Το IMT σχηματίζεται από δύο παράλληλες γραμμές οι οποίες αποτελούν τα άκρα δύο ανατομικών ορίων, την επιφάνεια διεπαφής του έσω χιτώνα με τον αυλό του αγγείου και την επιφάνεια διεπαφής του μέσου με τον έξω χιτώνα.¹¹

Μέτρηση

Η μέτρηση του IMT πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρόσφατα δημοσιευμένο Mannheim Consensus statement από τη European Stroke Conference.¹¹ Σε κάθε καρωτιδικό διχασμό το IMT μετρήθηκε στα εξής σημεία: στην κοινή καρωτίδα αρτηρία (CCA), στην έσω καρωτίδα αρτηρία, στην έξω καρωτίδα αρτηρία και στον βολβό.

Οι μετρήσεις του IMT έγιναν στην καλύτερη δυνατή επιμήκη λήψη της αρτηρίας, στο τέλος της διαστολικής φάσης (σε στιγμιότυπο σύγχρονο με το R του ΗΚΓ), στο άπω τοίχωμα και σε σημείο χωρίς αθηρωματικές πλάκες.

- Με κατάλληλη κλίση του ηχοβολέα επιλεγόταν η επιμήκης τομή στην οποία απεικονίζονταν ευκρινώς το πρότυπο διπλής γραμμής, τόσο στο εγγύς όσο και στο άπω αγγειακό τοίχωμα. Η προσέγγιση αυτή κατά την οποία το εγγύς και άπω αγγειακό τοίχωμα είναι αυστηρά κάθετα προσανατολισμένα προς τη δέσμη των υπερήχων, διασφαλίζει τη σωστή μέτρηση του IMT.¹¹ Διαφορετικά το IMT μπορεί να φαίνεται και να μετράται μικρότερο ή μεγαλύτερο από την πραγματική του διάσταση²⁶⁹ (Εικόνα 29).

Εικόνα 29: Επιμήκης τομή της CCA. Απεικονίζεται το πρότυπο διπλής γραμμής του IMT στο εγγύς και στο άπω αρτηριακό τοίχωμα. Δύο παράλληλες ηχογενείς γραμμές χωρίζονται από μία σκουρόχρωμη υποηχοϊκή γραμμή. Μέσα στο ορθογώνιο οι σταυροί δείχνουν την οριοθέτηση του IMT από την επιφάνεια διεπαφής του έσω χιτώνα με τον αυλό του αγγείου και την επιφάνεια διεπαφής του μέσου με τον έξω χιτώνα. Το IMT είναι η απόσταση μεταξύ αυτών των δύο σταυρών μετρημένη σε χιλιοστά.

- Ειδικά στην κοινή καρωτίδα αρτηρία το IMT μετρήθηκε σε δύο επιμήκεις απεικονίσεις του αγγείου με διαφορετικές γωνίες πρόσπτωσης της υπερηχογραφικής δέσμης, σε προσθιοπλάγια προβολή και οπισθοπλάγια προβολή, και υπολογίστηκε η μέση τιμή των δύο παραπάνω μετρήσεων η οποία και χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση.
- Η μέτρηση του IMT έγινε στο τέλος της διαστολικής φάσης, τη στιγμή δηλαδή του καρδιακού κύκλου που το αγγείο έχει ελάχιστη διάμετρο. Κατά τη συστολή η διάταση του αγγειακού αυλού προκαλεί βαθμό λέπτυνσης του IMT στα πλαίσια διατήρησης της μάζας του αγγειακού τοιχώματος. Για αυτό οι μετρήσεις του IMT θα πρέπει να γίνονται σε παρόμοια φάση του καρδιακού κύκλου κατά προτίμηση στο τέλος της διαστολικής φάσης.¹¹

Οι μετρήσεις του IMT αφορούσαν μόνο το άπω αρτηριακό τοίχωμα στο οποίο είναι καλύτερα διακριτό υπερηχογραφικά το πρότυπο της διπλής γραμμής. Ακόμα και όταν το εγγύς τοίχωμα απεικονίζεται καλά, οι μετρήσεις σε αυτό εξαρτώνται από τη διακριτική ικανότητα του μηχανήματος και είναι λιγότερο αξιόπιστες.¹⁹⁵

- Εάν υπήρχε αθηρωματική πλάκα η μέτρηση του IMT γινόταν σε γειτονικό σημείο του τοιχώματος το οποίο ήταν ελεύθερο αθηρωματικών πλακών.
- Στις θέσεις ενδιαφέροντος επιλέξαμε να μετρήσουμε τη μέγιστη τιμή του IMT, επειδή η εστιακή πάχυνση του συμπλέγματος του έσω-μέσου χιτώνα μπορεί να αντανakλά πρώιμα στάδια της αθηρωματικής νόσου.¹¹ Μετρήθηκε λοιπόν η μέγιστη τιμή του IMT στο άπω τοίχωμα της CCA σε προσθιοπλάγια και οπισθοπλάγια προβολή και υπολογίστηκε η μέση τιμή των δύο παραπάνω μετρήσεων.
- Επιλέξαμε να μην υπολογίσουμε τη μέση τιμή των μετρήσεων του IMT από την αριστερή και τη δεξιά πλευρά δεδομένου ότι υπάρχει σημαντική διαφορά όσον αφορά στο IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς πλευράς.²⁴⁷

Οι μετρήσεις έγιναν:

- στην CCA, σε απόσταση 1 cm κεντρικότερα του καρωτιδικού διχασμού.
- στον βολβό, στη θέση της αναστροφής ροής δηλαδή στην αντίθετη πλευρά από την έκφυση της ECA.
- στην ICA, σε απόσταση τουλάχιστον 0,5 cm περιφερικότερα του καρωτιδικού διχασμού και οπωσδήποτε περιφερικότερα του βολβού.
- στην ECA, σε απόσταση τουλάχιστον 0,5 cm περιφερικότερα του καρωτιδικού διχασμού και οπωσδήποτε περιφερικότερα του βολβού.

B.5.4 Μορφολογία του καρωτιδικού διχασμού

Η μορφολογία του καρωτιδικού διχασμού χαρακτηρίστηκε ανάλογα με την παρουσία και/ή τη θέση του καρωτιδικού βολβού, σύμφωνα με τη μελέτη των Thornton και των συν.¹⁴²:

Τύπος 1: Βολβός ελέγχεται μόνο στο αρχικό τμήμα της έσω καρωτίδας αρτηρίας.

Τύπος 2: Βολβός ελέγχεται στην έσω και στην κοινή καρωτίδα αρτηρία (ή διαφορετικά η έξω καρωτίδα αρτηρία εκφύεται από τον βολβό).

Τύπος 3: Βολβός ελέγχεται στην έσω και στην έξω καρωτίδα αρτηρία (ανεξάρτητοι βολβοί).

Τύπος 4: Βολβός ελέγχεται μόνο στο άπω τμήμα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας.

Τύπος 5: Δεν ελέγχεται βολβός (αβολβία).

Τύπος 6: Βολβός ελέγχεται στην κοινή, στην έσω και στην έξω καρωτίδα αρτηρία.

Τύπος 7: Βολβός ελέγχεται μόνο στην έξω καρωτίδα αρτηρία.

Για την κατάταξη χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω εικόνα (Εικόνα 30).

Τύπος 1 Βολβός μόνο στην ICA	Τύπος 2 Βολβός στην ICA και CCA	Τύπος 3 Βολβός στην ICA και ECA	Τύπος 4 Βολβός στην CCA	Τύπος 5 Απουσία βολβού	Τύπος 6 Βολβός σε CCA, ICA, ECA	Type 7 Βολβός μόνο στην ECA

Εικόνα 30: Οι τύποι των καρωτιδικών διχασμών.

B.5.5 Βαθμολογία υπερηχογραφικής βιοψίας (ultrasonic biopsy score, UBS)

Το σκορ υπερηχογραφικής βιοψίας (UBS) έχει προταθεί ως ένας τρόπος αναίμακτης εκτίμησης της πρώιμης αθηρωμάτωσης και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην παρούσα μελέτη το UBS αξιολογήθηκε σύμφωνα με την τεχνική που προτάθηκε από τον Belgaro και τους συνεργάτες του^{270,271} στο άπω τοίχωμα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, περίπου 1,5cm κεντρικότερα του καρωτιδικού διχασμού, αφού επιλέχθηκε η επιμήκης προβολή του αγγείου στην οποία διακρίνονται ευκρινώς και τα δύο τοιχώματα αυτής, το εγγύς και το άπω. Για την αξιολόγηση του UBS χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ορισμοί^{270,271} (Πίνακας 4).

Τάξη	Score	Περιγραφή
I	0	φυσιολογικό αγγειακό τοίχωμα με πλήρη διαχωρισμό του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, για μήκος τουλάχιστον 5 mm
II	2	διακοπή της συνέχειας του αγγειακού τοιχώματος στο όριο έσω χιτώνα και αυλού, σε μήκος < 5 mm
III	4	κοκκώδης απεικόνιση του έσω-μέσου χιτώνα
IV	6	πλάκα που δεν προκαλεί αιμοδυναμική υπερηχογραφική διαταραχή
V	8	ασυμπτωματική πλάκα που προκαλεί αιμοδυναμική υπερηχογραφική στένωση
VI	10	πλάκα που προκαλεί στένωση και σημεία ή συμπτώματα

Πίνακας 4: Βαθμολογία υπερηχογραφικής βιοψίας - UBS.²⁷⁰

Σύμφωνα με τον Labropoulos και τους συνεργάτες του²⁷² οι κοινές καρωτίδες αρτηρίες ταξινομήθηκαν επίσης σε φυσιολογικό πρότυπο ή πρότυπο διπλής γραμμής του IMT και σε μη φυσιολογικό πρότυπο που ορίστηκε ως απουσία διπλής γραμμής ή ακουστικές "τρύπες" στον έσω χιτώνα ή ακανόνιστες αλλοιώσεις (Εικόνα 31).

Εικόνα 31: (Α) Φυσιολογικό και (Β) Μη φυσιολογικό πρότυπο IMT.²⁷²

B.5.6 Γεωμετρικά χαρακτηριστικά του καρωτιδικού διχασμού

Η ενδοαυλική (intraluminal) διάμετρος μετρήθηκε λαμβάνοντας υπόψιν τη μορφολογία του καρωτιδικού διχασμού:

- στην CCA (dCCA), σε απόσταση 1 cm κεντρικότερα του καρωτιδικού διχασμού και οπωσδήποτε κεντρικότερα του βολβού.
- στον βολβό (dBULB), στο μέγιστο σημείο του.
- στην ICA (dICA), σε απόσταση τουλάχιστον 0,5cm περιφερικότερα του καρωτιδικού διχασμού και οπωσδήποτε περιφερικότερα του βολβού.
- στην ECA (dECA), σε απόσταση τουλάχιστον 0,5cm περιφερικότερα του καρωτιδικού διχασμού και οπωσδήποτε περιφερικότερα του βολβού.

Ορισμός

Ως ενδοαυλική (intraluminal) διάμετρος ορίζεται η απόσταση μεταξύ των ορίων αυλού-έσω χιτώνα στο εγγύς και άπω αγγειακό τοίχωμα.

Μέτρηση διαμέτρου

Με κατάλληλη κλίση του ηχοβολέα επιλεγόταν η επιμήκης τομή στην οποία απεικονιζόταν ευκρινώς το πρότυπο διπλής γραμμής του IMT στο εγγύς και στο άπω αρτηριακό τοίχωμα. Η προσέγγιση αυτή, κατά την οποία το εγγύς και άπω τοίχωμα είναι προσανατολισμένα αυστηρά κάθετα προς τη δέσμη των υπερήχων, διασφαλίζει την επιμήκη απεικόνιση της πραγματικής διαμέτρου του αγγείου.¹¹

Από ακολουθίες εικόνων διάρκειας τουλάχιστον τριών καρδιακών κύκλων επιλέχτηκαν στατικές εικόνες σε τελοσυστολική και τελοδιαστολική φάση. Ειδικά στην κοινή καρωτίδα αρτηρία η διάμετρος του αυλού μετρήθηκε και με M-mode απεικόνιση κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου (Εικόνα 32).

Εικόνα 32: Μέτρηση της μέγιστης και ελάχιστης ενδοαυλικής διαμέτρου της CCA με M-mode απεικόνιση.

Σημειώνεται ότι οι διαμέτροι που χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση αφορούν τη μέγιστη τιμή της διαμέτρου στον καρδιακό κύκλο (systolic intraluminal diameter). Οι διαμέτροι που μετρήθηκαν και οι λόγοι που υπολογίστηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση είναι οι ακόλουθοι βάσει της βιβλιογραφίας:

Οι διαμέτροι:

- dBULB (ανεξάρτητα της εντόπισης του βολβού στην CCA ή/και στην ICA)^{259,177,188,273}
- dCCA
- dICA
- dECA

Οι λόγοι των διαμέτρων ή των επιφανειών:

- $dICA / dBULB$ ^{153,162,177}
- $dBULB / dCCA$ ^{152,153,162,170,178,192}
- $(dICA^2 + dECA^2) / dCCA^2$ ^{151,153,162,169,173}
- $(dICA + dECA) / dCCA$
- $(dBULB + dECA) / dCCA$ ¹⁹²
- $(dBULB^2 + dECA^2) / dCCA^2$ ^{153,162,170,173,177}

Γ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο STATISTICA v.10. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05 και ως όριο εμπιστοσύνης το 95%. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν εφόσον πρόκειται για ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές σε συχνότητες και ποσοστά επί τις εκατό και για συνεχείς μεταβλητές ως μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις.

Η κανονικότητα των δεδομένων ελέγχθηκε μέσω του Shapiro – Wilk Test και γραφικά μέσω των Q-Q plots (Q:Quantile). Η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση των ποσοτικών δεδομένων όταν η κατανομή ήταν κανονική. Η ισότητα των διακυμάνσεων ελέγχθηκε με το τεστ Levene (Levene's test).

Όλες οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν σε γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για να διερευνηθούν οι παρατηρούμενες επιδράσεις σε κάθε αποτέλεσμα και τα τελικά μοντέλα προέκυψαν μετά τον έλεγχο για αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές ($p < 0.05$ two-sided). Οι διαφορές μεταξύ των κατηγοριών εκτιμήθηκαν με τη χρήση του κριτηρίου Tukey's. Για να διερευνηθούν οι επιδράσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών στις τιμές του IMT σε κάθε πλευρά εφαρμόστηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης.

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη εντάχθηκαν σταδιακά 201 άτομα (95 άντρες και 106 γυναίκες) ελληνικής καταγωγής, ηλικίας 50 έως 60 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 55 έτη, χωρίς οικογενειακό ιστορικό, συμπτώματα ή σημεία καρδιαγγειακής νόσου. Οι εξεταζόμενοι εντάχθηκαν με σειρά προτεραιότητας, ώστε οι επιμέρους ομάδες να είναι κατά το δυνατό ισοδύναμες όσον αφορά στο φύλο και την παρουσία ή μη παραγόντων κινδύνου.

Σημειώνεται ότι καταρχήν έγινε προσπάθεια να ενταχθούν στη μελέτη άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης όπως προέκυπτε από το ατομικό ιστορικό (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παρελθούσα ή τρέχουσα σχετική φαρμακευτική αγωγή) και τις καθημερινές συνήθειες (κάπνισμα, αλκοόλ). Εντούτοις, η ανεύρεση ατόμων 50-60 ετών που δεν ήταν τωρινοί ή παλαιοί καπνιστές ήταν εξαιρετικά δύσκολη, δεδομένου ότι η καπνιστική συνήθεια ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένη στον ελληνικό πληθυσμό τη δεκαετία του 1980 τόσο μεταξύ αντρών όσο και γυναικών.

Καταγράφηκαν τα δεδομένα των εξεταζομένων: τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία), το ατομικό ιστορικό (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παρελθούσα ή τρέχουσα σχετική φαρμακευτική αγωγή), οι σωματομετρικές παράμετροι (ύψος, βάρος, δείκτης μάζας σώματος), η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, οι εργαστηριακές εξετάσεις (ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, αθηρωματικός δείκτης, γλυκόζη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, κρεατινίνη λιποπρωτεΐνη (a), ομοκυστεΐνη), καθώς και η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στον δεξιό ή/και στον αριστερό καρωτιδικό διχασμό όπως προέκυψε από τον υπερηχογραφικό έλεγχο.

Οι υπερηχογραφικές εικόνες θεωρήθηκαν έγκυρες σε συνολικά **400 καρωτιδικούς διχασμούς** στους οποίους απεικονιζόταν σαφώς οι υπό μελέτη παράμετροι: η παρουσία αθηρωματικής πλάκας, η μορφολογία του καρωτιδικού διχασμού, το σκορ της υπερηχογραφικής βιοψίας, το IMT και οι διάμετροι των αγγείων (Πίνακας 5). Ένα άτομο

εξαιρέθηκε από τη μελέτη λόγω υψηλής θέσης του καρωτιδικού διχασμού αμφοτερόπλευρα (ανεπαρκής υπερηχογραφική απεικόνιση).

Συνολικά αξιολογήθηκαν 286 καρωτιδικοί διχασμοί από 144 άτομα με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης και 114 καρωτιδικοί διχασμοί από 57 άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης.

	Χωρίς αθηρωματική πλάκα	Με παρουσία αθηρωματικής πλάκας	Σύνολο
Με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης	205 καρωτιδικοί διχασμοί	81 καρωτιδικοί διχασμοί	286 καρωτιδικοί διχασμοί
	120 άτομα	57 άτομα	144 άτομα
	87 άτομα χωρίς αθηρωματική πλάκα στους καρωτιδικούς διχασμούς άμφω → 172 καρωτιδικοί διχασμοί ($87 \times 2 = 174$, αλλά 2 εξ αυτών δεν απεικονίστηκαν ευκρινώς)	24 άτομα με συμμετρική καρωτιδική αθηροσκλήρωση* → 48 καρωτιδικοί διχασμοί	111 άτομα
	33 άτομα με ασύμμετρη καρωτιδική αθηροσλήρωση** → 33 καρωτιδικοί διχασμοί	33 άτομα με ασύμμετρη καρωτιδική αθηροσλήρωση** → 33 καρωτιδικοί διχασμοί	33 άτομα
Χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης	87 καρωτιδικοί διχασμοί	27 καρωτιδικοί διχασμοί	114 καρωτιδικοί διχασμοί
	48 άτομα	18 άτομα	57 άτομα
	39 άτομα χωρίς αθηρωματική πλάκα στους καρωτιδικούς διχασμούς άμφω → 78 καρωτιδικοί διχασμοί	9 άτομα με συμμετρική καρωτιδική αθηροσλήρωση* → 18 καρωτιδικοί διχασμοί	48 άτομα
	9 άτομα με ασύμμετρη καρωτιδική αθηροσλήρωση** → 9 καρωτιδικοί διχασμοί	9 άτομα με ασύμμετρη καρωτιδική αθηροσλήρωση** → 9 καρωτιδικοί διχασμοί	9 άτομα
	292 καρωτιδικοί διχασμοί	108 καρωτιδικοί διχασμοί	400 καρωτιδικοί διχασμοί
<p>* συμμετρική καρωτιδική αθηροσλήρωση = παρουσία αθηρωματικών πλακών σε αμφότερους τους καρωτιδικούς, διχασμούς, δεξιά και αριστερά</p> <p>** ασύμμετρη καρωτιδική αθηροσλήρωση = παρουσία αθηρωματικών πλακών ετερόπλευρα, μόνο σε έναν καρωτιδικό διχασμό, δεξιά ή αριστερά</p>			

Πίνακας 5: Περιγραφή του συνόλου των καρωτιδικών διχασμών που θεωρήθηκαν υπερηχογραφικά έγκυροι.

A. Η πρώτη υπό μελέτη ομάδα περιλάμβανε 292 καρωτιδικούς διχασμούς χωρίς αθηρωματικές πλάκες ανεξαρτήτως αν υπήρχαν ή όχι παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης.

Η ομάδα αυτή προέκυψε όταν από το σύνολο εξαιρέθηκαν οι καρωτιδικοί διχασμοί στους οποίους βρέθηκε αθηρωματική πλάκα κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Αυτό έγινε για να ενισχυθεί η αναζήτηση συσχέτισης ανάμεσα στο μέγιστο πάχος έσω μέσου χιτώνα (IMT) ως δείκτη πρόωμης αθηροσκλήρωσης και στην καρωτιδική γεωμετρία, καθώς η παρουσία στένωσης σύμφωνα με τη βιβλιογραφία συνεπάγεται εσωτερική αναδιαμόρφωση (inward remodeling) του αγγείου με πιθανές επιπτώσεις στη γεωμετρία του.

B. Η δεύτερη υπό μελέτη ομάδα περιλάμβανε το σύνολο των 400 καρωτιδικών διχασμών.

Σημειώνεται ότι σε όλους τους καρωτιδικούς διχασμούς με παρουσία αθηρωματικών πλακών ο υπερηχογραφικός έλεγχος έδειξε ανατομική ή αιμοδυναμική **στένωση <30%**.

Γ. Η τρίτη υπό μελέτη ομάδα περιλάμβανε 114 καρωτιδικούς διχασμούς από άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης.

Η ομάδα αυτή προέκυψε όταν από το σύνολο εξαιρέθηκαν οι καρωτιδικοί διχασμοί των ατόμων που είχαν παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης. Αυτό έγινε για να ενισχυθεί η αναζήτηση συσχέτισης ανάμεσα στις παραμέτρους της καρωτιδικής γεωμετρίας και την παρουσία αθηρωματικής πλάκας, δεδομένου ότι πλην της καρωτιδικής γεωμετρίας δεν υπήρχε κανένας άλλος παράγοντας κινδύνου.

Στους Πίνακες 6 και 7 παρουσιάζονται τα βασικά ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	καρωτιδικοί διχασμοί χωρίς ή με πλάκα		με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης		χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης	
	400		286 (71.5%)		114 (29.5%)	
Φύλο	Άντρες	Γυναίκες	Άντρες	Γυναίκες	Άντρες	Γυναίκες
	189/400 (47,25%)	211/400 (52,75%)	145/400 (36,25%)	141/400 (35,25%)	44/400 (11%)	70/400 (17,5%)
Ηλικία (έτη)	55,1	55,7	55,4	56,1	54,2	55
BMI	27,17	27,01	27,51	27,75	26,03	25,53
SBP (mmHg)	122,1	118,8	123,4	119,6	117,6	117,2
ΑΔ	4,17	3,98	4,35	4,21	3,6	3,5
Γλυκόζη (mg/dl)	103,2	97,2	105,5	97,8	95,8	96,1
Κάπνισμα*	11,8	3,65	15,36	5,47	0	0
Αθηρωματική πλάκα	55/189 (29,1%)	53/211 (25,1%)	47/145 (32,4%)	34/141 (24,1%)	8/44 (18,2%)	19/70 (27,1%)
* ΑΔ = Αθηρωματικός δείκτης, ** πακέτα-έτη						

Πίνακας 6: Βασικά ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

- 400 καρωτιδικοί διχασμοί χωρίς ή με παρουσία αθηρωματικής πλάκας με και χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης (γκρι χρώμα).
- 114 καρωτιδικοί διχασμοί χωρίς ή με παρουσία αθηρωματικής πλάκας χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης (κίτρινο χρώμα).

	καρωτιδικοί διχασμοί χωρίς πλάκα		με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης		χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης		
	292		205 (70%)		87 (30%)		P value
Φύλο	Άντρες	Γυναίκες	Άντρες	Γυναίκες	Άντρες	Γυναίκες	ns
	134/292 (46%)	158/292 (54%)	98/292 (33,6%)	107/292 (36,6%)	36/292 (12,3%)	51/292 (17,5%)	
Ηλικία (έτη)	55,0	55,0	55,3	55,7	54,2	54,3	ns
BMI	27,04	27,1	27,4	27,6	25,9	25,8	ns
SBP (mmHg)	122,8	119,4	123,5	120	117,6	117	ns
ΑΔ	4,2	4,0	4,35	4,3	2,7	3,5	P <0.05
Γλυκόζη (mg/dl)	103	99,7	105	102	96	95,6	ns
Κάπνισμα	11,7	5,94	15,3	8.23	0	0	P <0.05
* ΑΔ = Αθηρωματικός δείκτης, ** πακέτα-έτη							

Πίνακας 7: Βασικά ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

292 καρωτιδικοί διχασμοί χωρίς αθηρωματικές πλάκες με και χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης.

Οι περισσότεροι των καρωτιδικών διχασμών (79%; 315/400) ήταν μορφολογίας τύπου 1 ή τύπου 2 (Εικόνα 33). Τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν (Πίνακας 8) είναι παρόμοια με αυτά της μελέτης του Thornton και των συνεργατών του.¹⁴²

Εικόνα 33: Οι τύποι των καρωτιδικών διχασμών.

Τύπος καρωτιδικού διχασμού σε σχέση με τον βολβό	Αριθμός	% επί του συνόλου	Χωρίς αθηρωματική πλάκα	Με αθηρωματική πλάκα
Τύπος 1: μόνο στην ICA	194 CB	48,5%	RF: 92 CB	RF: 47 CB
			NRF: 38 CB	NRF: 17 CB
Τύπος 2: στις ICA και CCA	121 CB	30,25%	RF: 72 CB	RF: 13 CB
			NRF: 31 CB	NRF: 5 CB
Τύπος 3: στις ICA και ECA	33 CB	8,25%	RF: 16 CB	RF: 9 CB
			NRF: 4 CB	NRF: 4 CB
Τύπος 4: στην CCA	35 CB	8,75%	RF: 17 CB	RF: 9 CB
			NRF: 9 CB	NRF: 0 CB
Τύπος 5: απουσία βολβού	8 CB	2%	RF: 6 CB	RF: 1 CB
			NRF: 1 CB	NRF: 0 CB
Τύπος 6: στις CCA, ICA και ECA	9 CB	2,25%	RF: 2 CB	RF: 2 CB
			NRF: 4 CB	NRF: 1 CB
Τύπος 7: μόνο στην ECA	0 CB	0	RF: 0 CB	RF: 0 CB
			NRF: 0 CB	NRF: 0 CB

Πίνακας 8: Τύπος καρωτιδικού διχασμού και παρουσία αθηρωματικών πλακών.

(CB = καρωτιδικοί διχασμοί, RF = με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης, NRF = χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης).

Πρώτη ομάδα: 292 καρωτιδικοί διχασμοί χωρίς αθηρωματικές πλάκες

(άτομα με και χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης)

Από την στατιστική ανάλυση των 292 καρωτιδικών διχασμών χωρίς αθηρωματικές πλάκες προέκυψε ότι μεγαλύτερη **διάμετρος του βολβού** ($\beta = 0,038$, 95% C.I. = 0,019 – 0,057) και μικρότερες τιμές των λόγων **(dICA + dECA) / dCCA** ($\beta = -1,998$, 95% C.I. = -3,347 – -0,648) και **(dICA² + dECA²) / dCCA²** ($\beta = -1,675$, 95% C.I. = -3,136 – -0,214) σχετίζονται με μεγαλύτερες τιμές του **CCA IMT**. Αυτές οι συσχετίσεις ήταν ανεξάρτητες από την παρουσία των παραγόντων κινδύνου της αθηροσκλήρωσης.

Parameter Estimates

Dependent Variable: IMTmean CCA

Parameter	B	Std. Error	t	Sig.	95% Confidence Interval		Partial Eta Squared
					Lower Bound	Upper Bound	
Intercept	1,114	,807	1,382	,168	-,473	2,702	,007
[Highrisk=0]	4,649E-005	,017	,003	,998	-,033	,033	,000
[Highrisk=1]	0 ^a	.	.	.	.	.	.
[Side=1]	,024	,017	1,391	,165	-,010	,057	,007
[Side=2]	0 ^a	.	.	.	.	.	.
d _{BULB}	,038	,010	3,843	,000	,019	,057	,050
d _{ICA} /d _{CCA}	-1,390	1,312	-1,059	,290	-3,974	1,193	,004
(d _{ICA} +d _{ECA})/d _{CCA}	-1,998	,686	-2,914	,004	-3,347	-,648	,029
(d _{ICA} ² +d _{ECA} ²)/d _{CCA} ²	1,675	,742	2,257	,025	,214	3,136	,018
d _{BULB} /d _{CCA}	1,024	1,276	,802	,423	-1,488	3,535	,002
(d _{BULB} ² +d _{ECA} ²)/d _{CCA} ²	-,282	,355	-,796	,427	-,981	,416	,002
d _{ICA} /d _{BULB}	1,189	,855	1,391	,165	-,494	2,872	,007

Tukey HSD test; variable IMT mean (petroheilou short 0 Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MSE = ,01616, df = 205,00						
Cell No.	Highrisk	Side	{1}	{2}	{3}	{4}
1	No	Right	,69219	,73462	,72397	,73235
2	No	Left	0,49966		0,97472	0,99972
3	Yes	Right	0,63986	0,97472		0,97623
4	Yes	Left	0,42327	0,99972	0,97623

Αυτές οι συσχετίσεις ήταν ανεξάρτητες από την παρουσία των παραγόντων κινδύνου της αθηροσκλήρωσης.

Επίσης βρέθηκε ότι οι καρωτιδικοί διχασμοί με **παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης** είχαν σημαντικά μεγαλύτερες **τιμές UBS** στη **δεξιά πλευρά** συγκριτικά με την ομάδα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης ($p=0,035$). Διαφορά παρατηρήθηκε στη δεξιά πλευρά και ανάλογα με τον τύπο της καρωτιδικής μορφολογίας, όπου χαμηλότερες τιμές UBS παρατηρήθηκαν στον **τύπο 2** ($p=0,001$).

Δεύτερη ομάδα: το σύνολο των 400 καρωτιδικών διχασμών

(με και χωρίς αθηρωματικές πλάκες, άτομα με και χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης)

Από τη στατιστική ανάλυση των 400 καρωτιδικών διχασμών προέκυψε ότι η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στη δεξιά πλευρά συσχετιζόταν με μικρότερες τιμές του λόγου **(dICA+dECA) / dCCA** (OR = 0,007, 95% C.I. = 0,001 – 0,133), ενώ στον αριστερό καρωτιδικό διχασμό η παρουσία αθηρωματικής πλάκας συσχετιζόταν με μικρότερες τιμές του λόγου **dBULB / dCCA** (OR = 0,05, 95% C.I. = 0,001 – 0,118).

Variables in the Equation								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
dICA+dECA/dCCA ^a	-4,957	1,501	10,911	1	,001	,007	,000	,133
dBULB/dCCA ^b	-5,208	1,566	11,064	1	,001	,005	,000	,118

a. Side = Right, b. Side = Left

Τρίτη υπό μελέτη ομάδα: 114 καρωτιδικοί διχασμοί από άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης

Από την στατιστική ανάλυση των 114 καρωτιδικών διχασμών από άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης προέκυψε ότι η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στον δεξιό καρωτιδικό διχασμό συσχετιζόταν με μικρότερες τιμές του λόγου **(dBULB + dECA) / dCCA** (OR = 0,003, 95% C.I. = 0,001 – 0,402), ενώ στον αριστερό καρωτιδικό διχασμό η παρουσία αθηρωματικής πλάκας συσχετιζόταν με μικρότερες τιμές του λόγου **dBULB / dCCA** (OR= 0,001, 95% C.I. = 0,001 – 0,110).

Variables in the Equation								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
dBULB+dECA/dCCA ^a	-5,705	2,446	5,439	1	,020	,003	,000	,402
dBULB/dCCA ^b	-10,954	4,465	6,020	1	,014	,000	,000	,110

a. Side = Right, b. Side = Left

Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρόλο που οι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου επιδρούν σε ολόκληρο το αγγειακό δίκτυο, η αθηρωματική νόσος εμφανίζει σημαντική χωρική ετερογένεια. Οι αθηρωματικές πλάκες δεν κατανέμονται ομοιογενώς και τυχαία στο αρτηριακό δίκτυο αλλά αναπτύσσονται με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα σε "ευπαθείς" περιοχές, ενώ γειτονικά τμήματα παραμένουν ανέπαφα.^{5-8,53,54} Η τοπική γεωμετρία και τα τοπικά πρότυπα ροής αποτέλεσαν μία πιθανή εξήγηση κι ένα ολόκληρο πεδίο μελέτης έκανε την εμφάνισή του συσχετίζοντας την αθηρωματική νόσο με τις τοπικές αιμορρολογικές συνθήκες ("αιμοδυναμική υπόθεση") και την τοπική γεωμετρία των αγγείων ("υπόθεση του γεωμετρικού κινδύνου").²⁷⁴

Οι εμβιομηχανικές δυνάμεις που ασκούνται στο αρτηριακό τοίχωμα (ακτινικές, κυκλοτερείς, επιμήκεις) και το ενδοθήλιο (τοιχωματική διατμητική τάση) επιδρώντας στην έναρξη και την εξέλιξη της καρωτιδικής αθηρωματικής νόσου έχουν αξιολογηθεί σε πολυάριθμες μελέτες.^{17-19,191} Επίσης, η γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού έχει μελετηθεί εκτεταμένα²¹ ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρωτιδικής αθηρωμάτωσης με νεκροτομικές¹⁶⁹ και επεμβατικές μελέτες^{151,172,173} στο παρελθόν και με μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους^{177,178,180,192} και υπολογιστικά μοντέλα ρευστομηχανικής^{161,162,190-192,194} πιο πρόσφατα. Έτσι, αρκετοί ερευνητές κατάφεραν να συσχετίσουν τη γεωμετρία με τις αιμοδυναμικές δυνάμεις που ασκούνται στο τοίχωμα του καρωτιδικού διχασμού κι εμμέσως με την αθηρωμάτωση,^{153,159,160,173,180,190,192} ενώ άλλες μελέτες αξιολόγησαν απευθείας διάφορες παραμέτρους της καρωτιδικής γεωμετρίας ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την αθηρωματική νόσο.^{151,169, 176,178}

Η έγχρωμη υπερηχογραφία είναι η πιο κοινή μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος που επιτρέπει τη διάγνωση της αθηρωμάτωσης και ταυτόχρονα την εκτίμηση της καρωτιδικής ανατομίας και λειτουργίας.^{245,275} Η αξιοπιστία της *in vivo* υπερηχογραφικής μέτρησης του IMT στον καρωτιδικό διχασμό έχει τεκμηριωθεί ιστολογικά.^{13,195,197} Το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας χρησιμοποιείται από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα ως σημείο

υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και ως πιθανός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας.^{11,12,51} Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 μελετών κοόρτης με δεδομένα από 45.828 ασθενείς, ο Den Ruijter και οι συνεργάτες του²¹⁰ έδειξαν ωστόσο ότι η προσθήκη της μέτρησης του CCA IMT στο Framingham Risk Score συσχετίζεται με μικρή βελτίωση στην πρόβλεψη του 10-ετούς κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μετα-ανάλυση αυτή ήταν και η βάση για τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες το 2013 της American Heart Association/American College of Cardiology (ACC/AHA)⁴⁷ στις οποίες υποβιβάστηκε ο ρόλος του IMT στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι παράγοντες που εξηγούν με μεγαλύτερη συνέπεια τις διακυμάνσεις των τιμών του CCA IMT στις διάφορες μελέτες (μελέτη Malmo²³¹ [2015], μελέτη ELSA-Brasil¹⁴ [2015], μελέτη CARDIA⁵² [2010], μελέτη PARC²⁴⁰ [2009], μελέτη CAPS²⁴¹ [2006], μελέτη VITA²⁴² [2005], μελέτη ARIC²³⁶ [1993], μελέτη Rotterdam²⁴³ [1993]) είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και ο δείκτης μάζας σώματος. Εντούτοις, το μεγαλύτερο ποσοστό (>60%) της μεταβλητότητας του CCA IMT δεν εξηγείται από τους "παραδοσιακούς" καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.^{11,14,15,52,268} Μια εξήγηση για τις διαφορές αυτές συνδέεται πιθανώς με τη γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού και την τοπική αιμοδυναμική.¹⁶ Ο Xu και οι συνεργάτες του¹⁹³ χρησιμοποίησαν τρισδιάστατη υπερηχογραφία (3D ultrasound) για τη δημιουργία ενός υπολογιστικού μοντέλου ρευστομηχανικής (CFD) και βρήκαν μια σημαντικά ανάστροφη σχέση μεταξύ της τοιχωματικής διατμητικής τάσης και του CCA IMT.

Στη μελέτη μας, στην ομάδα των 292 καρωτιδικών διχασμών χωρίς αθηρωματικές πλάκες, αποδείχθηκε μετά τη στατιστική ανάλυση ότι το CCA IMT συσχετίζεται με ορισμένες γεωμετρικές παραμέτρους του καρωτιδικού διχασμού, όπως τη διάμετρο του βολβού (dBULB), τον λόγο των διαμέτρων ($dICA + dECA$) / $dCCA$ και τον λόγο των περιοχών ($dICA^2 + dECA^2$) / $dCCA^2$ ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου. Η μεγαλύτερη διάμετρος του καρωτιδικού βολβού και οι μικρότεροι λόγοι που αφορούν στις

καρωτιδικές διαμέτρους και στο μέγεθος της επιφάνειας ροής συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες τιμές του CCA IMT. Επίσης στο σύνολο των 400 καρωτιδικών διχασμών και ιδιαίτερα στην υποομάδα των 114 καρωτιδικών διχασμών από άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης μικρότερες τιμές του λόγου του αθροίσματος των διαμέτρων ($dICA + dECA$) / $dCCA$ συσχετίστηκαν με την παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην δεξιά πλευρά.

Τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με τη μελέτη των Spelde και των συνεργατών του,¹⁶⁹ οι οποίοι σε νεκροτομικό υλικό 60 παθολογικών και 40 υγιών καρωτιδικών διχασμών έδειξαν ότι ο μέσος λόγος της περιοχής εξόδου προς την περιοχή εισόδου της ροής ήταν σημαντικά μικρότερος στους παθολογικούς καρωτιδικούς διχασμούς σε σχέση με τους φυσιολογικούς. Οι ερευνητές υποστήριζαν ότι μια μη βέλτιστη αναλογία περιοχής εξόδου προς εισόδου ροής μπορεί να παίζει αιτιώδη ρόλο στην αθηροσκληρωτική παθολογία του καρωτιδικού διχασμού. Τα ανωτέρω ευρήματα ήταν συνεπή με τη μελέτη των Karino και Goldsmith²⁷⁶ που είχαν δείξει σε ένα γυάλινο μοντέλο διχασμού τύπου T ότι η μείωση του λόγου των διαμέτρων των θυγατρικών αγγείων σε σχέση με το μητρικό σχετίζεται με στροβιλώδη ροή. Παρόμοια, ο Uslu και συν.¹⁷¹ το 2016 βρήκαν στη μελέτη τους, που αφορούσε νεκροτομικό υλικό τελειόμηνων νεογνών, ότι ο μικρός λόγος της περιοχής εξόδου προς την περιοχή εισόδου της ροής σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την παρουσία πρώιμων αθηρωματικών αλλοιώσεων στον καρωτιδικό διχασμό. Πρόσφατα, η μελέτη των Bijari και των συνεργατών του,¹⁸⁰ που βασίστηκε σε απεικονιστικά και κλινικά δεδομένα από επιλεγμένες υποομάδες της μελέτης Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI study, έδειξε ότι λόγος (flare) της μέγιστης επιφάνειας της CCA στον διχασμό προς την επιφάνεια της CCA στο εγγύτερο τμήμα της και η εγγύς καμπυλότητα ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της πάχυνσης του τοιχώματος της ICA σε άτομα χωρίς στένωση, χωρίς εσωτερική αναδιαμόρφωση και χωρίς ανωμαλίες του αυλού. Στο πολύ πρόσφατο άρθρο τους ο Gregg και συν.¹⁷⁷ περιγράφουν τη μελέτη 67 ασθενών, ηλικίας $65,9 \pm 11,5$ ετών, με τρισδιάστατη υπερηχογραφία. Μετά την προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο, οι ερευνητές βρήκαν ότι το flare (ο λόγος της μέγιστης επιφάνειας του

διχασμού προς την επιφάνεια της CCA στο εγγύτερο τμήμα της) παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση με τον όγκο της αθηρωματικής πλάκας.

Όσον αφορά στο μέγεθος του καρωτιδικού βολβού τα ευρήματά μας είναι συνεπή με τις παρατηρήσεις του Steinke και των συνεργατών του²⁷³ και αργότερα του Lee και των συνεργατών του¹⁶², οι οποίοι συσχέτισαν το μέγεθος του καρωτιδικού βολβού με τον διαχωρισμό της αιματικής ροής. Οι διαταραχές της ροής γενικά και οι κλίσεις της διατμητικής τάσης ειδικότερα φαίνεται να μειώνονται σημαντικά σε καρωτιδικούς διχασμούς που είναι ομαλοί με σταδιακά μικρότερη διάμετρο και δεν έχουν βολβό¹⁶⁰, ενώ μεγαλύτερο πλάτος βολβού παράγει γενικά χαμηλότερες κλίσεις τοιχωματικής διατμητικής τάσης και μεγαλύτερες διαταραχές της ροής.¹⁹⁰ Παρόμοια, ο Gregg και οι συνεργάτες του¹⁷⁷ βρήκαν ότι η περιοχή εισόδου ροής του καρωτιδικού βολβού παρουσιάζει στατιστικά σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση με τον όγκο της αθηρωματικής πλάκας.

Στο σύνολο των 400 καρωτιδικών διχασμών ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου και ιδιαίτερα στην υποομάδα των 114 καρωτιδικών διχασμών από άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης, η παρουσία αθηρωματικής πλάκας συσχετίστηκε με μικρότερες τιμές του λόγου των διαμέτρων dBULB/dCCA στον αριστερή πλευρά. Ο Phan και οι συνεργάτες του¹⁷⁸ βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα στη μελέτη τους με CT αγγειογραφία συσχετίζοντας τη στένωση της ICA με τον λόγο των διαμέτρων της εγγύς ICA/CCA ως ανεξάρτητο παράγοντα. Με μελέτες μοντελοποίησης της ροής αντίθετα, ο Lee και οι συνεργάτες του¹⁶² έδειξαν ότι οι καρωτιδικοί διχασμοί με μεγαλύτερο λόγο των επιφανειών της εγγύς ICA/CCA υπόκεινται σε μεγαλύτερη διαταραχή της ροής και ο Markl και οι συνεργάτες του¹⁹² βρήκαν ότι ο αυξημένος λόγος των διαμέτρων ICAm_{ax}/CCA είχε ως αποτέλεσμα μια πολύ μεγαλύτερη περιοχή με χαμηλή τοιχωματική διατμητική τάση στο έξω τοίχωμα του καρωτιδικού βολβού. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη των Lee αφορούσε καρωτιδικούς διχασμούς νεαρών ατόμων, ηλικιακού εύρους 19 έως 38 ετών.

Τα ανωτέρω ευρήματα υποδηλώνουν ότι θα πρέπει να δοθεί περαιτέρω προσοχή στην ανατομία κρίσιμων περιοχών του καρωτιδικού διχασμού, ιδιαίτερα στην αναλογία της περιοχής εξόδου προς την περιοχή εισόδου ροής, καθώς αυτές μπορεί να διαμορφώνουν τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες που είναι σημαντικές για την καρωτιδική αθηρωματική νόσο.

Είναι ενδιαφέρον ότι στη μελέτη μας η παρουσία πλάκας συσχετίστηκε με διαφορετικές γεωμετρικές παραμέτρους στις δύο πλευρές και ότι το UBS είχε υψηλότερες τιμές επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης μόνο στη δεξιά πλευρά. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η καρωτιδική αθηρωματική νόσος μπορεί να είναι πλευρικά εξαρτώμενη. Μελέτες έχουν επισημάνει την πιθανή επίδραση της πλευράς όχι μόνο στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας⁵⁷ αλλά και στην εξέλιξη του IMT.²⁴⁸ Ο Luo και οι συνεργάτες του²⁴⁹ μελέτησαν 447 άτομα και έδειξαν ότι οι αιμοδυναμικές και βιοχημικές μεταβολές είχαν διαφορετικές επιδράσεις στο CCA IMT ανάλογα με την πλευρά. Το IMT της αριστερής CCA έδειξε καλύτερη συσχέτιση με τις βιοχημικές μεταβολές και ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις ηλικίες 35 έως 65 ετών ($p=0,01-0,05$), ενώ το IMT της δεξιάς CCA συσχετίστηκε καλύτερα με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και αυξήθηκε 10 χρόνια αργότερα. Επίσης ο Selwaness και οι συνεργάτες του⁵⁷ σε μια πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης εξέτασαν με μαγνητική αγγειογραφία καρωτίδων 1.414 συμμετέχοντες ≥ 45 ετών χωρίς αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έδειξαν ότι το μέγεθος και η σύνθεση της αθηροσκληρωτικής πλάκας δεν είναι συμμετρικά κατανεμημένα στις δύο πλευρές. Οι ερευνητές κατέγραψαν μια επικράτηση της ενδοπλακικής αιμορραγίας στις πλάκες του αριστερού καρωτιδικού διχασμού, εύρημα που υποδηλώνει μεγαλύτερη ευπάθεια, σε αντίθεση με τις πλάκες του δεξιού καρωτιδικού διχασμού οι οποίες είχαν περισσότερες ασβεστώσεις και συνεπώς θεωρούνται πιο σταθερές. Από την άλλη μεριά σε μια πρόσφατη μελέτη 1.104 υπερηχογραφικών εικόνων καρωτίδων ο Loizou και οι συνεργάτες του²⁴⁴ υποστήριξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά του CCA IMT μεταξύ του αριστερού και του δεξιού καρωτιδικού διχασμού.

E.1 Περιορισμοί

Κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος που δεν επέτρεψε εκτεταμένη ανάλυση σε υποομάδες και ξεχωριστή αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου. Ιδιαίτερα όσον αφορά στα επίπεδα των λιπιδίων και το κάπνισμα, μια τέτοια ανάλυση σε σχέση με την καρωτιδική γεωμετρία θα μπορούσε να παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε μέσω ενός μαθηματικού - υπολογιστικού μοντέλου ότι υπάρχει εξάρτηση ανάμεσα στο υποκείμενο πρότυπο αιματικής ροής (τις κατανομές της τοιχωματικής διατμητικής τάσης) και στην πρόσληψη της LDL και το φορτίο συγκέντρωσής της στο τοίχωμα της καρωτιδικής αρτηρίας.²⁷⁷ Επίσης, το μικρό μέγεθος δείγματος και ο τρόπος δειγματοληψίας δεν επιτρέπουν να εξαχθούν ασφαλή γενικά συμπεράσματα, αντιπροσωπευτικά για το σύνολο του πληθυσμού.

Η μελέτη λόγω του περιγραφικού χαρακτήρα της (συγχρονική, cross-sectional study) περιορίζεται σε αναζήτηση συσχετίσεων σε μια δεδομένη χρονική στιγμή που δεν μεταφράζονται απαραίτητα σε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των μελετούμενων παραμέτρων. Με την αύξηση της ηλικίας, η διάμετρος και η καμπυλότητα των καρωτιδικών αρτηριών αυξάνουν και η γωνία διχασμού μεγαλώνει. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να σχετίζονται με τον κατακερματισμό της ενδοτοιχωματικής ελαστίνης,¹⁴¹ αλλά είναι ακόμη ασαφές εάν πραγματικά προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου ή εάν είναι απλώς συνέπεια της αγγειακής αναδιαμόρφωσης λόγω γήρανσης. Παρά την απουσία ουσιαστικής ηλικιακής διαφοράς μεταξύ των εξεταζομένων στη μελέτη μας, μια ανάλυση υποομάδων με βάση την ηλικία θα μπορούσε να δώσει χρήσιμα στοιχεία.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το πάχος έσω μέσου χιτώνα ως δείκτης πρώιμης αθηρωματικής νόσου. Ωστόσο, το CCA IMT είναι ταυτόχρονα δείκτης υπερτροφίας και υπερπλασίας του λείου μυϊκού ιστού που μπορεί να σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες, την υπέρταση και τη σχετιζόμενη με την ηλικία σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος.²⁷⁸ Το

CCA IMT μπορεί να αντανakλά λοιπόν την πάχυνση του μέσου χιτώνα και όχι του έσω, δηλαδή τη διάχυτη προδιάθεση και όχι την εστιακή αθηρωματική νόσο.^{229,230}

Τέλος, λόγω ιδίων τεχνικών περιορισμών της υπερηχογραφίας δεν αξιολογήθηκαν άλλες γεωμετρικές παράμετροι όπως η γωνία διχασμού, η οποία κατέστη δυνατόν να μετρηθεί σε μικρό μόνο αριθμό καρωτιδικών διχασμών.

E.2 Δυνατά σημεία

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν αυστηρά κριτήρια για τη συμμετοχή και τον αποκλεισμό των εξεταζομένων με αποτέλεσμα ο υπό μελέτη πληθυσμός να αποτελείται από άτομα ορισμένης φυλής (Ελληνικής) και ηλικιακής ομάδας (50 έως 60 ετών), χωρίς οικογενειακό ιστορικό, συμπτώματα ή/και σημεία καρδιαγγειακής νόσου. Στο σύνολό τους οι συμμετέχοντες δεν ανέφεραν κατανάλωση αλκοόλ και λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και στη μεγάλη πλειοψηφία τους είχαν BMI<30kg/m². Με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιήθηκε η επίδραση των περισσότερων παραγόντων κινδύνου (φυλή, ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, αλκοόλ, αντιυπερτασική αγωγή, δείκτης μάζας σώματος) στις υπό εξέταση παραμέτρους. Ιδανικά μια μελέτη με στόχο την αναζήτηση συσχετίσεων ανάμεσα στη γεωμετρία του καρωτιδικού διχασμού και την αθηρωματική νόσο θα έπρεπε να περιλαμβάνει άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου και χωρίς αθηρωματική στένωση, καθώς οι παράμετροι αυτοί μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές της γεωμετρίας λόγω αγγειακής αναδιαμόρφωσης.^{44,279} Στη μελέτη μας όλοι οι εξεταζόμενοι με αθηρωματική νόσο είχαν ανατομική και αιμοδυναμική στένωση <30% γεγονός που ενισχύει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Για να μειωθεί η πιθανότητα σφάλματος όσον αφορά στις υπερηχογραφικές μετρήσεις, οι εικόνες αποθηκεύτηκαν ηλεκτρονικά και όλες οι παράμετροι (IMT, UBS, διάμετροι) μετρήθηκαν από τους εξεταστές σε δεύτερο χρόνο τυφλά χωρίς να γνωρίζουν το κλινικό στάτους των συμμετεχόντων. Ιδιαίτερα όσον αφορά στο IMT και τις διαμέτρους των καρωτιδικών αρτηριών, οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις πρόσφατα θεσπισμένες

κατευθυντήριες οδηγίες του Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus.¹¹

ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι η καρωτιδική γεωμετρία, μεταξύ άλλων γενετικών και συστηματικών παραγόντων, φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην καρωτιδική αθηρωματική νόσο. Ωστόσο τα ακριβή σημεία σύνδεσης ανάμεσα στην αθηρωμάτωση, την τοπική γεωμετρία και την αιμοδυναμική παραμένουν αδιευκρίνιστα, κατά ένα μεγάλο μέρος εξαιτίας της μεγάλης πολυπλοκότητας του ασταθούς, τρισδιάστατου αρτηριακού μηχανικού περιβάλλοντος. Από τα μέχρις σήμερα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί σαφώς ποιά από τις μελετούμενες γεωμετρικές παραμέτρους και ποιά απεικονιστική μέθοδος μπορούν να βοηθήσουν περισσότερο στην αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου προκειμένου να ενσωματωθούν στην κλινική πρακτική. Είναι εξαιρετικά σημαντικό λοιπόν οι διάφορες γεωμετρικές παράμετροι και οι απεικονιστικές μέθοδοι να αξιολογηθούν προοπτικά σε μελλοντικές μελέτες στις οποίες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ιδιαίτερη ανατομία του καρωτιδικού διχασμού και η μεγάλη ποικιλομορφία του καρωτιδικού βολβού.^{142,278}

Επί του παρόντος δεν έχει διερευνηθεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της γεωμετρίας του καρωτιδικού διχασμού και οποιασδήποτε θεραπευτικής αγωγής της αθηρωμάτωσης. Η ευεργετική χρήση της θεραπείας με στατίνες στην καρωτιδική νόσο²⁸⁰ και στην υποκλινική αθηροσκλήρωση που εκφράζεται από το IM²⁸¹ έχει ήδη αποδειχθεί. Δεν είναι σαφές ωστόσο εάν η αντιυπερτασική αγωγή έχει κάποια επίδραση στην αναδιαμόρφωση της καρωτιδικής αρτηρίας.²⁸² Θα ήταν ενδιαφέρον να εκτιμηθεί σε μελλοντικές μελέτες εάν η φαρμακευτική αγωγή που επιτυγχάνει τους επιθυμητούς στόχους, συμπεριλαμβανομένης της αντιυπερλιπιδαιμικής και αντιυπερτασικής αγωγής, μπορεί να τροποποιήσει την ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου σε γεωμετρικά "ευπαθείς" καρωτιδικούς διχασμούς.

Βιβλιογραφία

- [1] **Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al.** “Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Review”. *Circulation* 2018 20; 137(12): e67-e492.
- [2] **WHO Website:** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/> Visited on: 20-01-2018.
- [3] **WHO Website:** <http://apps.who.int/classifications/icd10> Visited on: 20-01-2018.
- [4] **D'Agostino R.B., Russell M.W., Huse D.M. et al.** “Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study”. *Am. Heart J.* 2000; 139 (2 Pt 1): 272-281.
- [5] **Zarins C.K., Giddens D.P., Bharadvaj B.K. et al.** “Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress”. *Circ. Res.* 1983; 53(4):502-514.
- [6] **Eshtehardi P., McDaniel M.C., Suo J. et al.** “Association of coronary wall shear stress with atherosclerotic plaque burden, composition, and distribution in patients with coronary artery disease”. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1(4):e002543.
- [7] **De Bakey M.E., Lawrie G.M., Glaeser D.H.** “Patterns of atherosclerosis and their surgical significance”. *Ann. Surg.* 1985; 201:115–131.
- [8] **Ross R.** “Atherosclerosis-an inflammatory disease”. *NEJM.* 1999; 340(2):115-126.
- [9] **Giannoukas A.D., Chabok M., Spanos K. et al.** “Screening for asymptomatic carotid plaques with ultrasound”. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 52(3):309-312.
- [10] **Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG).** “European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)”. *Eur. Heart J.* 2012; 33(13): 1635-1701.
- [11] **Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al.** “Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011”. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 34:290-296.
- [12] **Polak J.F., Szklo M., O'Leary D.H.** “Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(1).
- [13] **Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al.** “Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging”. *Circulation* 1986; 74(6):1399-1406.
- [14] **Santos I.S., Alencar A.P., Rundek T. et al.** “Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness The ELSA-Brasil Cohort”. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35:2054-2059.

- [15] **Rundek T., Blanton S.H., Bartels S. et al.** “Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness”. *Stroke*. 2013; 44:2101–2108.
- [16] **Malek A.M., Alper S.L., Izumo S.** “Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis”. *JAMA*. 1999; 282:2035–2042.
- [17] **Morbiducci U., Kok A.M., Kwak B.R. et al.** “Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry”. *Thromb. Haemost.* 2016; 115(3):484-492.
- [18] **Kwak B.R., Bäck M., Bochaton-Piallat M.L. et al.** “Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications”. *Eur. Heart J.* 2014; 35(43):3013-3020.
- [19] **Shaaban A.M., Duerinckx A.J.** “Wall shear stress and early atherosclerosis: a review”. *AJR*. 2000; 174(6):1657-1665.
- [20] **Caro C.G.** “Discovery of the role of wall shear in atherosclerosis”. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29:158–161.
- [21] **Spanos K., Petrocheilou G., Karathanos C. et al.** “Carotid Bifurcation Geometry and Atherosclerosis”. *Angiology*. 2016 Jan 1:3319716678741.
- [22] **Vilela, P., Goulao A.** “Ischemic stroke: carotid and vertebral artery disease”. *Eur. Radiol.* 2005; 15(3): 427-433.
- [23] **Ohsfeldt R.L., Gandhi S.K., Fox K.M. et al.** “Medical and cost burden of atherosclerosis among patients treated in routine clinical practice”. *J. Med. Econ.* 2010; 13(3):500-507.
- [24] **Junquiera L.C., Carneiro J.** “Basic Histology: Text & Atlas”, 11th edition, Mc Graw-Hill, 2005
- [25] **Ross M.H., Wojciech Pawlina.** “Histology: A text and Atlas with Corrected Cell and Molecular Biology”, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- [26] **Féléto M., Köhler R., Vanhoutte P.M.** “Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. Review”. *Ann. Med.* 2012 Nov; 44(7):694-716.
- [27] **Barton M., Pollock D.M.** “The future of endothelin research: scientific mentoring and beyond”. *Life Sci.* 2012; 91:470-474.
- [28] **Barton M., Yanagisawa M., Vanhoutte P.M. et al.** “Endothelin XII”. *Life Sci.* 2012; 91:449-451.
- [29] **Stern D.M., Esposito C., Gerlach H. et al.** “Endothelium and regulation of coagulation”. *Diabetes Care.* 1991; 14:160-166.
- [30] **Keaney J.F.** “Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction”. *Mol. Aspects med.* 2000; 21(4-5):99-166.
- [31] **Lusis A.J.** “Atherosclerosis”. *Nature*. 2000; 407(6801): 233-241.
- [32] **Stary H.C.** “Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update”. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20(5):1177–1178.
- [33] **Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. et al.** “A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from

- the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15(9):1512-1531.
- [34] **Yong Z., Ming X.F.** "Recent Advances in Understanding Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis". *Clinical Medicine & Research.* 2006; 4:1:53-65.
- [35] **Davies M.** "Pathology of coronary atherosclerosis" in 'The Heart' Medical Publishing Division. 10th edition 2001; 1095-1109.
- [36] **Hamilton J.A., Cordes E.H., Glueck C.J.** "Lipid dynamics in human low-density lipoproteins and human fibrous plaques: a study by high field ¹³C NMR". *J. Biol. Chem.* 1979; 254:5435-5441.
- [37] **Napoli C., D'Armiento F.P., Mancini F.P. et al.** "Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions". *J. Clin. Invest.* 1997; 100(11): 2680-90.
- [38] **Kruth H.S.** "The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall". *Curr. Opin. Lipidol.* 1997; 8(5):246-252.
- [39] **Khalil M.F., Wagner W.D., Goldberg I.J.** "Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24(12):2211-2218.
- [40] **Dong Z.M., Chapman S.M., Brown A.A. et al.** "The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis". *J. Clin. Invest.* 1998; 102(1):145-152.
- [41] **Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. Jr.** "Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis". *Science.* 1991;251(4995):788-791.
- [42] **Moore K.J., Freeman M.W.** "Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(8):1702-1711.
- [43] **Koester W.** "Endarteritis and arteritis". *Berl. Klin. Wochenschr.* 1876; 13:454-5.
- [44] **Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. et al.** "Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries". *N. Engl. J. Med.* 1987; 316(22):1371-1375.
- [45] **Paynter N.P., Chasman D.I., Paré G. et al.** "Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women". *JAMA.* 2010; 303(7): 631-7.
- [46] **Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O. et al.** "AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association". *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(23):2432-2446.
- [47] **Goff D.C. Jr, Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al.** American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. "2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines". *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2935-59.
- [48] **Spence J.D.** "Carotid plaque measurement is superior to IMT Invited editorial comment on: carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately

- predicts coronary artery disease events: a meta-analysis-Yoichi Inaba, Jennifer A. Chen, Steven R. Bergmann". *Atherosclerosis*. 2012; 220(1):34-35.
- [49] **Kuo F., Gardener H., Dong C. et al.** "Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque". *Stroke*. 2012; 43(7):1755-1760.
 - [50] **Chambless L.E., Shahar E., Sharrett A.R. et al.** "Association of transient ischemic attack/stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid artery wall thickness. The ARIC Study, 1987-1989". *Am. J. Epidemiol.* 1996; 144(9):857-866.
 - [51] **Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al.** "Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study". *Circulation*. 1997; 96:1432-7.
 - [52] **Polak J.F., Person S.D., Wei G.S. et al.** "Segment-specific associations of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study". *Stroke*. 2010; 41(1):9-15.
 - [53] **Glagov S., Ozoa A.K.** "Significance of the relatively low incidence of atherosclerosis in the pulmonary, renal, and mesenteric arteries". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1968;149: 940–955.
 - [54] **Asakura T., Karino T.** "Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries". *Circ. Res.* 1990; 66(4):1045-1066.
 - [55] **Caplan L.R., Baker R.** "Extracranial occlusive vascular disease: does size matter?" *Stroke*. 1980; 11(1):63-66.
 - [56] **Gnasso A., Concetta Irace C., Carallo C. et al.** "In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis". *Stroke*. 1997; 28:993–998.
 - [57] **Selwaness M., van den Bouwhuijsen Q., van Onkelen R.S. et al.** "Atherosclerotic plaque in the left carotid artery is more vulnerable than in the right". *Stroke* 2014; 45:3226-3230.
 - [58] **Gutstein W.H., Schneck D.J., Marks J.O.** "In vitro studies of local blood flow disturbance in a region of separation". *J. Atheroscler. Res.* 1968; 8 (3):381-388.
 - [59] **Liu Y., Dang C., Garcia M. et al.** "Surrounding tissues affect the passive mechanics of the vessel wall: theory and experiment". *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293(6): H3290-300.
 - [60] **Glagov S., Zarins C., Giddens D.P. et al.** "Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries". *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988; 112(10):1018-1031.
 - [61] **Ku D.N.** "Blood flow in arteries". *Ann. Rev. Fluid Mech.* 1997; 29:399-434.
 - [62] **Fry D.L.** "Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients". *Circ. Res.* 1968; 22(2): 165-197.
 - [63] **Fry D.L.** "Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog". *Circ. Res.* 1969;24(1):93-108.
 - [64] **Caro C.G., Fitz-Gerald J.M., Schroter R.C.** "Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man". *Nature*. 1969; 223:1159-1160.

- [65] **Caro C.G., Fitz-Gerald J.M., Schroter R.C.** "Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis". *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1971; 177(46):109-159.
- [66] **Caro C.G., Fitz-Gerald J.M., Schroter R.C.** "Proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis". *Clin. Sci.* 1971; 40(2):5P.
- [67] **Ku D.N., Giddens D.P., Zarins C.K. et al.** "Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation". *Arteriosclerosis.* 1985; 5(3):293-302.
- [68] **Gimbrone M.A. Jr., Topper J.N., Nagel T. et al.** "Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 902:230-9; discussion 239-240.
- [69] **Friedman M.H., Hutchins G.M., Barger C.B. et al.** "Correlation of human arterial morphology with hemodynamic measurements in arterial casts". *J. Biomech. Eng.* 1981; 103(3):204-207.
- [70] **Barger C.B., Hutchins G.M., Moore G.W. et al.** "Distribution of the geometric parameters of human aortic bifurcations". *Arteriosclerosis.* 1986; 6(1):109-113.
- [71] **Moore J.E.Jr., Xu C., Glagov S. et al.** "Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis". *Atherosclerosis.* 1994; 110(2):225-240.
- [72] **LoGerfo F.W., Nowak M.D., Quist W.C. et al.** "Flow studies in a model carotid bifurcation". *Arteriosclerosis.* 1981; 1(4):235-241.
- [73] **Grottum P., Svindland A., Walloe L.** "Localization of early atherosclerotic lesions in the right carotid bifurcation in humans". *Acta Pathol. Microbiol. Immun. Scand. [A].* 1983; 91(1):65-70.
- [74] **Motomiya M., Karino T.** "Flow patterns in the human carotid artery bifurcation". *Stroke.* 1984; 15(1):50-56.
- [75] **Barger C.B., Deters O.J., Mark F.F. et al.** "Friedman MH. Effect of flow partition on wall shear in a cast of a human coronary artery". *Cardiovasc Res.* 1988; 22(5):340-4.
- [76] **Fox B., Seed W.A.** "Location of early atheroma in the human coronary arteries". *J. Biomech. Eng.* 1981; 103(3):208-212.
- [77] **Grottum P., Svindland A., Walloe L.** "Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery". *Atherosclerosis.* 1983; 47(1):55-62.
- [78] **Friedman M.H., Hutchins G.M., Barger C.B. et al.** "Correlation between intimal thickness and fluid shear in human arteries". *Atherosclerosis.* 1981; 39(3):425-436.
- [79] **Friedman M.H., Deters O.J., Barger C.B. et al.** "Shear-dependent thickening of the human arterial intima". *Atherosclerosis.* 1986; 60(2):161-171.
- [80] **Gibson C.M., Diaz L., Kandarpa K. et al.** "Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries". *Arterioscler Thromb.* 1993; 13(2):310-315.
- [81] **Kolpakov V., Polishchuk R., Bannykh S. et al.** "Atherosclerosis-prone branch regions in human aorta: microarchitecture and cell composition of intima". *Atherosclerosis.* 1996; 122(2):173-189.

- [82] **Svindland A.** "The localization of sudanophilic and fibrous plaques in the main left coronary bifurcation". *Atherosclerosis*. 1983; 48(2):139-145.
- [83] **Gnasso A., Carallo C., Irace C. et al.** "Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects". *Circulation*. 1996; 94(12):3257-3262.
- [84] **Kornet L., Lambregts J., Hoeks A.P et al.** "Differences in near-wall shear rate in the carotid artery within subjects are associated with different intima-media thicknesses". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18:1877–1884.
- [85] **Irace C., Cortese C., Fiaschi E. et al.** "Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk". *Stroke*. 2004; 35(2):464-468.
- [86] **Langille B.L., Adamson S.L.** "Relationship between blood flow direction and endothelial cell orientation at arterial branch sites in rabbits and mice". *Circ. Res*. 1981; 48(4):481-488.
- [87] **Reidy M.A., Langille B.L.** "The effect of local blood flow patterns on endothelial cell morphology". *Exp. Mol. Pathol*. 1980; 32(3): 276-289.
- [88] **Berk B.C., Abe J.I., Min W. et al.** "Endothelial atheroprotective and antiinflammatory mechanisms". *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2001; 947:93-109; discussion -11.
- [89] **Resnick N., Yahav H., Shay-Salit A. et al.** "Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse". *Prog. Biophys. Mol. Biol*. 2003; 81:177-199.
- [90] **Chiu J.J., Wang D.L., Chien S. et al.** "Effects of disturbed flow on endothelial cells". *J. Biomech. Eng*. 1998; 120(1):2-8.
- [91] **Noria S., Xu F., McCue S. et al.** "Assembly and reorientation of stress fibers drives morphological changes to endothelial cells exposed to shear stress". *Am. J. Pathol*. 2004; 164(4):1211-23.
- [92] **Ando J., Yamamoto K.** "Vascular echanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress". *Circ. J*. 2009; 73:1983-1992.
- [93] **Kaiser D., Freyberg M.A., Friedl P.** "Lack of hemodynamic forces triggers apoptosis in vascular endothelial cells". *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1997;231(3):586-590.
- [94] **Mazzolai L., Silacci P., Bouzourene K. et al.** "Tissue factor activity is upregulated in human endothelial cells exposed to oscillatory shear stress". *Thromb. Haemost.* 2002; 87(6):1062-1068.
- [95] **Mondy J.S., Lindner V., Miyashiro J.K. et al.** "Platelet derived growth factor ligand and receptor expression in response to altered blood flow in vivo". *Circ. Res*. 1997; 81(3):320-327.
- [96] **Schmidt-Lucke C., Reinhold D., Ansorge S. et al.** "Changes of plasma concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor after increased perfusion of lower extremities in humans". *Endothelium*. 2003; 10(3):159-165.
- [97] **Topper J.N., Cai J., Falb D. et al.** "Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-

- regulated by steady laminar shear stress". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(19):10417-10422.
- [98] **Chen X.L., Varner S.E., Rao A.S. et al.** "Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism". *J. Biol. Chem.* 2003; 278(2):703-711.
- [99] **Yamawaki H., Lehoux S., Berk B.C.** "Chronic physiological shear stress inhibits tumor necrosis factor-induced proinflammatory responses in rabbit aorta perfused ex vivo". *Circulation.* 2003; 108(13):1619-1625.
- [100] **Harrison D.G, Widder J., Grumbach I. et al.** "Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation". *J. Intern. Med.* 2006; 259:351-363.
- [101] **Won D., Zhu S.N., Chen M. et al.** "Relative reduction of endothelial nitric-oxide synthase expression and transcription in atherosclerosis-prone regions of the mouse aorta and in an in vitro model of disturbed flow". *Am. J. Pathol.* 2007; 171:1691-1704.
- [102] **Mueller C.F., Widder J.D., McNally J.S. et al.** "The role of the multidrug resistance protein-1 in modulation of endothelial cell oxidative stress". *Circ. Res.* 2005;97:637-44.
- [103] **Cheng C., Tempel D., van Haperen R. et al.** "Shear stress-induced changes in atherosclerotic plaque composition are modulated by chemokines". *The Journal of clinical investigation.* 2007; 117:616-626.
- [104] **Platt M.O., Ankeny R.F., Shi G.P. et al.** "Expression of cathepsin K is regulated by shear stress in cultured endothelial cells and is increased in endothelium in human atherosclerosis". *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007; 292:H1479-486.
- [105] **Sorescu G.P., Song H., Tressel S.L. et al.** "Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a nox1-based NADPH oxidase". *Circ. Res.* 2004; 95:773-779.
- [106] **Malek A.M., Jackman R., Rosenberg R.D. et al.** "Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress". *Circ. Res.* 1994; 74:852-860.
- [107] **Qiu Y., Tarbell J.M.** "Interaction between wall shear stress and circumferential strain affects endothelial cell biochemical production". *J. Vasc. Res.* 2000; 37:147-157.
- [108] **Chien S.** "Molecular basis of rheological modulation of endothelial functions: importance of stress direction". *Biorheology.* 2006; 43(2):95-116.
- [109] **Li Y.S., Haga J.H., Chien S.** "Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells". *J. Biomech.* 2005; 38(10):1949-1971.
- [110] **Labrador V., Chen K.D., Li Y.S. et al.** "Interactions of mechanotransduction pathways. *Biorheology*". 2003; 40(1-3):47-52.
- [111] **Takahashi M., Ishida T., Traub O. et al.** "Mechanotransduction in endothelial cells: temporal signaling events in response to shear stress". *J. Vasc. Res.* 1997;34(3):212-19.
- [112] **Shyy J.Y., Chien S.** "Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress". *Circ. Res.* 2002; 91:769-775.
- [113] **Sun H.W., Li C.J., Chen H.Q. et al.** "Involvement of integrins, MAPK, and NF-kappaB in regulation of the shear stress-induced MMP- 9 expression in endothelial cells". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 353(1):152-158.

- [114] **Rizzo V.** “Lights, camera, actin! The cytoskeleton takes center stage in mechanotransduction. Focus on "Mapping the dynamics of shear stress-induced structural changes in endothelial cells." *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 293(6):C1771-2.
- [115] **Imberti B., Morigi M., Zoja C. et al.** “Shear stress-induced cytoskeleton rearrangement mediates NF-kappaB-dependent endothelial expression of ICAM-1”. *Microvasc. Res.* 2000; 60(2):182-188.
- [116] **Frueh J., Maimari N., Homma T. et al.** “Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium”. *Cardiovasc Res.* 2013; 99:334–41.
- [117] **Kamiya A., Bukhari R., Togawa T.** “Adaptive regulation of wall shear stress optimizing vascular tree function”. *Bull. Math. Biol.* 1984; 46(1):127-137.
- [118] **Langille B.L., Bendeck M.P., Keeley F.W.** “Adaptations of carotid arteries of young and mature rabbits to reduced carotid blood flow”. *Am. J. Physiol.* 1989; 256 (4 Pt 2): H931-939.
- [119] **Langille B.L., O' Donnell F.** “Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent”. *Science.* 1986; 231(4736):405-7.
- [120] **Zarins C.K., Zatina M.A., Giddens D.P. et al.** “Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis”. *J. Vasc. Surg.* 1987; 5(3):413-420.
- [121] **Giddens D.P., Zarins C.K., Glagov S.** “The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis”. *J. Biomech. Eng.* 1993; 115:588-594.
- [122] **Bennett M.R.** “Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture”. *Cardiovasc. Res.* 1999; 41:361-368.
- [123] **Cheng C., Tempel D., van Haperen R. et al.** “Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress”. *Circulation.* 2006; 113: 2744-2753.
- [124] **Gambillara V., Montorzi G., Haziza-Pigeon C. et al.** “Arterial wall response to ex vivo exposure to oscillatory shear stress”. *J. Vasc. Res.* 2005; 42:535-544.
- [125] **Galis Z.S., Khatri J.J.** “Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly”. *Circ. Res.* 2002; 90:251-262.
- [126] **Crawford T., Levene C.I.** “Medial thinning in atheroma”. *J. Pathol. Bacteriol.* 1953;66(1):19–23.
- [127] **Glagov S.** “Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem”. *Circulation.* 1994; 89:2888-2891.
- [128] **Faxon D.P., Fuster V., Libby P. et al.** American Heart Association. “Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology”. *Circulation.* 2004; 109(21): 2617-2625.
- [129] **Tuttle J.L., Nachreiner R.D., Bhuller A.S. et al.** “Shear level influences resistance artery remodeling: wall dimensions, cell density, and eNOS expression”. *Am. J. Physiol.* 2001; 281:H1380.
- [130] **Makris G.C., Nicolaides A.N., Xu X.Y. et al.** “Introduction to the biomechanics of carotid plaque pathogenesis and rupture: review of the clinical evidence”. *Br. J. Radiol.* 2010; 83(993):729-735.

- [131] **Michalinos A., Chatzimarkos M., Arkadopoulos N. et al.** “Anatomical Considerations on Surgical Anatomy of the Carotid Bifurcation”. *Anat. Res. Int.* 2016; 2016:690747.
- [132] **Klosek S.K., Rungruang T.** “Topography of carotid bifurcation: considerations for neck examination”. *Surg. Radiol. Anat.* 2008; 30(5): 383-387.
- [133] **Lo A., Oehley M., Bartlett A. et al.** “Anatomical variations of the common carotid artery bifurcation”. *ANZ J. Surg.* 2006; 76(11):970-972.
- [134] **De Syo D., Franjić B.D., Lovricević I. et al.** “Carotid bifurcation position and branching angle in patients with atherosclerotic carotid disease”. *Coll. Antropol.* 2005; 29(2): 627-632.
- [135] **Ito H., Mataga I., Kageyama I. et al.** “Clinical anatomy in the neck region - the position of external and internal carotid arteries may be reversed”. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 2006; 82(4):157-167.
- [136] **Ozgur Z., Govsa F., Ozgur T.** “Anatomic evaluation of the carotid artery bifurcation in cadavers: implications for open and endovascular therapy”. *Surg. Radiol. Anat.* 2008; 30(6):475-480.
- [137] **Rutherford's Vascular Surgery.** 8th Edition. Cronenwett J, Wayne Johnston K. 2014. Elseviers Saunders.
- [138] **Seong J.** “Morphological age-dependent development of the human carotid bifurcation”. Thesis. State University of New York, Buffalo, NY, 2001.
- [139] **Seong J., Lieber B.B., Wakhloo A.K.** “Morphological age-dependent development of the human carotid bifurcation”. In: Conway TA, ed. *Advances in bioengineering. Bioengineering Division vol. 48.* New York, NY: American Society of Mechanical Engineers, 2000; 121–122.
- [140] **Wakhloo A.K., Lieber B.B., Seong J. et al.** “Hemodynamics of carotid artery atherosclerotic occlusive disease. Review”. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004; 15(1 Pt 2):S111-S121.
- [141] **Kamenskiy A.V., Pipinos I.I., Carson J.S. et al.** “Age and disease-related geometric and structural remodeling of the carotid artery”. *J. Vasc. Surg.* 2015;62(6):1521-1528.
- [142] **Thornton J.B., Kupinski A.M., Paty P. et al.** “Anatomic Distribution of the Carotid Bulb as Determined by Duplex Ultrasound”. *Journal for Vascular Ultrasound.* 2015; 39:34-8.
- [143] **Krejza J., Arkuszewski M., Kasner S.E. et al.** “Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size”. *Stroke.* 2006; 37(4):1103-1105.
- [144] **Schulz U.G., Rothwell P.M.** “Sex differences in carotid bifurcation anatomy and the distribution of atherosclerotic plaque”. *Stroke.* 2001; 32:1525–1531.
- [145] **Bonithon-Kopp C., Touboul P.J., Berr C. et al.** “Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years-the EVA study”. *Stroke.* 1996; 27:654–660.
- [146] **Crouse J.R., Goldbourt U., Evans G. et al.** “Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort”. *Stroke.* 1996; 27:69 –75.

- [147] **Denarie N., Garipey J., Chironi G. et al.** “Distribution of ultrasonographically assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes”. *Atherosclerosis*. 2000; 148: 297–302.
- [148] **Mannami T., Baba S., Ogata J.** “Potential of carotid enlargement as a useful indicator affected by high blood pressure in a large general population of a Japanese city: the Suita Study”. *Stroke*. 2000; 31:2958 –2965.
- [149] **Polak J.F., Kronmal R.A., Tell G.S. et al.** “Compensatory increase in common carotid artery diameter - Relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults”. *Stroke*. 1996; 27: 2012–2015.
- [150] **Williams M.A., Nicolaides A.N.** “Predicting the normal dimensions of the internal and external carotid arteries from the diameter of the common carotid”. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1987; 1(2):91-96.
- [151] **Schulz U.G., Rothwell P.M.** “Major variation in carotid bifurcation anatomy: a possible risk factor for plaque development?” *Stroke*. 2001; 32(11):2522-2529.
- [152] **Goubergrits L., Affeld K., Fernandez-Britto J. et al.** “Geometry of the human common carotid artery. A vessel cast study of 86 specimens”. *Pathol. Res. Pract.* 2002; 198(8):543-51.
- [153] **Thomas J.B., Antiga L., Che S.L. et al.** “Variation in the carotid bifurcation geometry of younger versus older adults: implications for geometric risk of atherosclerosis”. *Stroke*. 2005; 36(11): 2450-2456.
- [154] **Edington GH.** “Tortuosity of both Internal Carotid Arteries”. *Br. Med. J.* 1901; 2 (2134): 1526-1527.
- [155] **Quattlebaum J.K. Jr, Wade J.S., Whiddon C.M.** “Stroke associated with elongation and kinking of the carotid artery: Long term follow up”. *Ann. Surg.* 1973; 177:572-579.
- [156] **Sarkari N.B., Holmes J.M., Bickerstaff E.R.** “Neurological manifestations associated with internal carotid loops and kinks in children”. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1970; 33:194.
- [157] **Weibel J., Fields W.J.** “Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery: I. Etiology and radiographic anatomy”. *Neurology (Minneapolis)*. 1965;15:7.
- [158] **Tahmasebpour H.R., Buckley A.R., Cooperberg P.L. et al.** “Sonographic examination of the carotid arteries”. *Radiographics*. 2005; 25(6): 1561-1575.
- [159] **Perktold K., Peter R.O., Resch M. et al.** “Pulsatile non-Newtonian blood flow in three-dimensional carotid bifurcation models: a numerical study of flow phenomena under different bifurcation angles”. *J. Biomed. Eng.* 1991; 13(6):507-515.
- [160] **Saho T., Onishi H.** “Evaluation of the impact of carotid artery bifurcation angle on hemodynamics by use of computational fluid dynamics: a simulation and volunteer study”. *Radiol. Phys. Technol.* 2016; 9(2):277-285.
- [161] **Nguyen K.T., Clark C.D., Chancellor T.J. et al.** “Carotid geometry effects on blood flow and on risk for vascular disease”. *J. Biomech.* 2008; 41(1):11-19.
- [162] **Lee S.W., Antiga L., Spence J.D. et al.** “Geometry of the carotid bifurcation predicts its exposure to disturbed flow”. *Stroke*. 2008; 39(8):2341-2347.

- [163] **Jeon S.J., Kwak H.S., Chung G.H.** “Widening and Rotation of Carotid Artery with Age: Geometric Approach”. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27(4):865-870.
- [164] **Peterson R.E., Livingston K.E., Escobar A.** “Development and distribution of gross atherosclerotic lesions at cervical carotid bifurcation”. *Neurology.* 1960; 10:955-959.
- [165] **Masawa N., Glagov S., Zarins C.K.** “Quantitative morphologic study of intimal thickening at the human carotid bifurcation: I. Axial and circumferential distribution of maximum intimal thickening in asymptomatic, uncomplicated plaques”. *Atherosclerosis.* 1994; 107(2):137-146.
- [166] **O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al.** “Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group”. *Stroke.* 1992; 23(12):1752-1760.
- [167] **Ku D.N., Giddens D.P., Phillips D.J., Strandness D.E. Jr.** “Hemodynamics of the normal human carotid bifurcation: in vitro and in vivo studies”. *Ultrasound Med. Biol.* 1985; 11(1):13-26.
- [168] **Phillips D.J., Greene F.M. Jr, Langlois Y. et al.** “Flow velocity patterns in the carotid bifurcations of young, presumed normal subjects”. *Ultrasound Med. Biol.* 1983; 9(1):39-49.
- [169] **Spelde A.G., de Vos R.A., Hoogendam I.J., Heethaar R.M.** “Pathological-anatomical study concerning the geometry and atherosclerosis of the carotid bifurcation”. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1990; 4(4):345-348.
- [170] **Goubergrits L., Affeld K., Fernandez-Britto J., Falcon L.** “Atherosclerosis and flow in carotid arteries with authentic geometries”. *Biorheology.* 2002; 39(3-4):519-524.
- [171] **Uslu B., Cakmak Y.O., Sehirli Ü. et al.** “Early Onset of Atherosclerosis of The Carotid Bifurcation in Newborn Cadavers”. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(5): AC01-5.
- [172] **Harrison M.J., Marshall J.** “Does the geometry of the carotid bifurcation affect its predisposition to atheroma?” *Stroke.* 1983; 14(1):117-118.
- [173] **Fisher M., Fieman S.** “Geometric factors of the bifurcation in carotid atherogenesis”. *Stroke.* 1990; 21(2):267-271.
- [174] **European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group.** “Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)”. *Lancet.* 1998; 351 (9113):1379-1387.
- [175] **Griffin M., Nicolaidis A., Kyriacou E.** “Normalisation of ultrasonic images of atherosclerotic plaques and reproducibility of grey scale median using dedicated software”. *Int. Angiol.* 2007; 26(4): 372-377.
- [176] **Sitzer M., Puac D., Buehler A. et al.** “Internal carotid artery angle of origin: a novel risk factor for early carotid atherosclerosis”. *Stroke.* 2003; 34(4):950-955.
- [177] **Gregg S., Li T.Y., Héту M.F. et al.** “Relationship between carotid artery atherosclerosis and bulb geometry”. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018; 34(7):1081-90.
- [178] **Phan T.G., Beare R.J., Jolley D. et al.** “Carotid artery anatomy and geometry as risk factors for carotid atherosclerotic disease”. *Stroke.* 2012; 43(6):1596-1601.

- [179] **North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.** “Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis”. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:445–453.
- [180] **Bijari P.B., Wasserman B.A., Steinman D.A.** “Carotid bifurcation geometry is an independent predictor of early wall thickening at the carotid bulb”. *Stroke* 2014; 45: 473-478.
- [181] **Wasserman B.A., Astor B.C., Sharrett A.R. et al.** “MRI measurements of carotid plaque in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: methods, reliability and descriptive statistics”. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 31 (2):406-415.
- [182] **Bijari P.B., Antiga L., Gallo D. et al.** “Improved prediction of disturbed flow via hemodynamically-inspired geometric variables”. *J. Biomech.* 2012; 45:1632–1637.
- [183] **Bharadvaj B.K., Mabon R.F., Giddens D.P.** “Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part I—flow visualization”. *J. Biomech.* 1982; 15(5):349-362.
- [184] **Bharadvaj B.K., Mabon R.F., Giddens D.P.** “Steady flow in a model of the human carotid bifurcation. Part II—laser-Doppler anemometer measurements”. *J. Biomech.* 1982; 15(5):363-378.
- [185] **Karino T., Motomiya M., Goldsmith H.L.** “Flow patterns in model and natural branching vessels”. In: Schettler G, Nerem RM, Schmid-Schönbein H, Mörl H, Diehm C, eds. *Fluid Dynamics as a Localizing Factor for Atherosclerosis*. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1983:60-70.
- [186] **Kleinstreuer C., Nazemi M., Archie J.P.** “Numerical analysis of fluid-particle dynamics in artery bifurcation with stenosis and surgical reconstruction”. Presented at the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering; 6-12 August 1988; San Antonio, Texas.
- [187] **Kleinstreuer C., Nazemi M., Archie J.P.** “Hemodynamics analyses of a stenosed carotid bifurcation and its plaque-mitigating design”. *J. Biomech. Eng.* 1991; 113(3): 330-335.
- [188] **Perktold K., Resch M.** “Numerical flow studies in human carotid artery bifurcations: basic discussion of the geometric factor in atherogenesis”. *J. Biomed. Eng.* 1990; 12(2):111-123.
- [189] **Rindt C.C., vd Vosse F.N., Steenhoven A.A. et al.** “A numerical and experimental analysis of the flow field in a two-dimensional model of the human carotid artery bifurcation”. *J. Biomech.* 1987; 20(5):499-509.
- [190] **Bressloff N.W.** “Parametric geometry exploration of the human carotid artery bifurcation”. *J. Biomech.* 2007; 40(11):2483-2491.
- [191] **Huang X., Yin X., Xu Y. et al.** “Morphometric and hemodynamic analysis of atherosclerotic progression in human carotid artery bifurcations”. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2016; 310(5): 639-647.
- [192] **Markl M., Wegent F., Zech T. et al.** “In vivo wall shear stress distribution in the carotid artery: effect of bifurcation geometry, internal carotid artery stenosis and recanalization therapy”. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3(6):647-655.

- [193] **Xu X.Y., Augst A.D., Ariff B. et al.** “Analysis of complex flow and its relationship with wall thickening in the carotid artery bifurcation”. II International Conference on Computational Bioengineering, Lisbon, Portugal, September 14-16, 2005.
- [194] **Thomas J.B., Milner J.S., Steinman D.A.** “On the influence of vessel planarity on local hemodynamics at the human carotid bifurcation”. *Biorheology*. 2002; 39(3-4): 443-448.
- [195] **Wong M., Edelstein J., Wollman J., Bond M.G.** “Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness”. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13(4):482-486.
- [196] **Schulte-Altedorneburg G., Droste D.W., Felszeghy S. et al.** “Accuracy of in vivo carotid B-mode ultrasound compared with pathological analysis: intima media thickening, lumen diameter, and cross-sectional area”. *Stroke*. 2001; 32(7):1520-1524.
- [197] **Persson J., Formgren J., Israelsson B., Berglund G.** “Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation”. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14:261-4.
- [198] **Nagai Y., Matsumoto M., Metter E.J.** “The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals”. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2002; 28(10):1231–1238.
- [199] **De Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R. et al.** “Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis”. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5(5):280-288.
- [200] **Batsis J.A., Lopez-Jimenez F.** “Cardiovascular risk assessment--from individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population”. *BMC Med.* 2010; 8:29.
- [201] **Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R. et al.** “Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993”. *Am. J. Epidemiol.* 1997;146:483-94.
- [202] **O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al.** “Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group”. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(1): 14-22.
- [203] **Lorenz M.W., Schaefer C., Steinmetz H., Sitzer M.** “Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)”. *Eur. Heart. J.* 2010; 31(16): 2041-2048.
- [204] **Njølstad I., Mathiesen E.B., Schirmer H., Thelle D.S.** “The Tromsø study 1974-2016: 40 years of cardiovascular research”. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016;50(5-6):276-81.
- [205] **Salonen J.T., Salonen R.** “Ultrasound B-mode in observational studies of atherosclerotic progression”. *Circ. J.* 1993; 87:II56–II65.
- [206] **Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P. et al.** “Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study”. *Stroke*. 1999; 30(4):841-850.
- [207] **Polak J.F., Pencina M.J., Meisner A. et al.** “Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease:

- comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT". *J. Ultrasound. Med.* 2010; 29(12): 1759-68.
- [208] **Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al.** "Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis". *Circulation.* 2007; 115: 459-467.
- [209] **Lorenz M.W., Polak J.F., Kavousi M. et al.** "Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data". *Lancet.* 2012; 379(9831):2053-2062.
- [210] **Den Ruijter H.M., Peters S.A., Anderson T.J. et al.** "Common carotid intima media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis". *JAMA.* 2012; 308:796-803.
- [211] **van den Oord S.C., Sijbrands E.J., ten Kate G.L. et al.** "Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis". *Atherosclerosis.* 2013 May;228(1):1-11.
- [212] **Yeboah J., McClelland R.L, Polonsky T.S. et al.** "Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals". *JAMA* 2012; 308:788-95.
- [213] **Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A. et al.** "Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The Cardiovascular Health Study". *Circulation* 2007; 116:32-8.
- [214] **Johnsen S.H., Mathiesen E.B.** "Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease". *Current cardiology reports.* 2009; 11(1):21-27.
- [215] **Naqvi T.Z., Lee M.S.** "Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment". *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7(10):1025-1038.
- [216] **Touboul P.J., Elbaz A., Koller C. et al.** "Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction : the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case-control study.The GENIC Investigators".*Circulation.*2000;102(3):313-8.
- [217] **Nagai Y., Kitagawa K., Yamagami H. et al.** "Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes". *Ultrasound Med. Biol.* 2002; 28(10):1239-1243.
- [218] **Polak J.F., Pencina M.J., O'Leary D.H., D'Agostino R.B.** "Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis". *Stroke.* 2011; 42(11):3017-3021.
- [219] **Vemmos K.N., Tsivgoulis G., Spengos K. et al.** "Common carotid artery intima-media thickness in patients with brain infarction and intracerebral haemorrhage". *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 17(4):280-286.
- [220] **Bonithon-Kopp C., Touboul P.J., Berr C. et al.** "Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study". *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1996; 16(2):310-316.

- [221] **Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R.** “Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis”. *Atherosclerosis* 2012; 220:128-33.
- [222] **Johnsen S.H., Mathiesen E.B., Joakimsen O. et al.** “Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: A 6-year follow-up study of 6226 persons: The Tromsø Study”. *Stroke* 2007; 38: 2873-80.
- [223] **Spence J.D., Eliasziw M., DiCicco M. et al.** “Carotid plaque area: A tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy”. *Stroke* 2002; 33:2916-22.
- [224] **Belcaro G., Nicolaides A.N., Ramaswami G. et al.** “Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: A 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)”. *Atherosclerosis* 2001; 156:379-87.
- [225] **Salonen J.T., Salonen R.** “Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease”. *Arterioscler. Thromb.* 1991; 11:1245-9.
- [226] **Mortensen M.B., Fuster V., Muntendam P. et al.** “A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: The BioImage Study”. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68:881-91.
- [227] **Belcaro G., Nicolaides A.N., Ramaswami G. et al.** “Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: A 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)”. *Atherosclerosis* 2001; 156:379-87.
- [228] **Bedi R., Nagra A., Fukumoto T. et al.** “Detection of subclinical atherosclerosis in peripheral arterial beds with B-mode ultrasound: A proposal for guiding the decision for medical intervention and an artifact-corrected volumetric scoring index”. *Glob. Heart* 2014; 9:367-78.
- [229] **Kiechl S., Willeit J.** “The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression”. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19(6):1484-1490.
- [230] **Simon A., Gariepy J., Chironi G. et al.** “Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk”. *J. Hypertens.* 2002; 20(2):159-169.
- [231] **Rosvall M., Persson M., Östling G. et al.** “Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: the Malmö Diet and Cancer Study”. *Atherosclerosis.* 2015; 239:615-621.
- [232] **Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al.** AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE - EXECUTIVE SUMMARY Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>. *Endocr. Pract.* 2017 Apr 2;23(4):479-497.
- [233] **Lind L., Fors N., Hall J. et al.** “A comparison of three different methods to determine arterial compliance in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study”. *J. Hypertens.* 2006; 24(6):1075-1082.
- [234] **Polak J.F., Shemanski L., O’Leary D.H. et al.** “Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older”. *Cardiovascular Health Study. Radiology.* 1998; 208(3):649-654.

- [235] **Andersson J., Sundström J., Gustavsson T. et al.** “Echogenicity of the carotid intima-media complex is related to cardiovascular risk factors, dyslipidemia, oxidative stress and inflammation: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study”. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2):612-618.
- [236] **Howard G., Sharrett A.R., Heiss G. et al.** “Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators”. *Stroke*. 1993; 24(9): 1297-1304.
- [237] **Belcaro G., Nicolaidis A.N., Laurora G. et al.** “Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study”. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(7):851-856.
- [238] **Aminbakhsh A., Mancini G.B.** “Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review”. *Clin. Invest. Med*. 1999; 22(4):149-157.
- [239] **Lim T.K., Lim E., Dwivedi G. et al.** “Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound”. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2008; 21(2):112-116.
- [240] **Touboul P.J., Labreuche J., Vicaud E. et al.** PARC Study Investigators. “Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness in a French population: the 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire' (PARC) Study”. *Cerebrovasc. Dis*. 2009; 27(4):361-367.
- [241] **Lorenz M.W., von Kegler S., Steinmetz H. et al.** “Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range. Prospective Data From the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)”. *Stroke*. 2006; 37: 87-92.
- [242] **Tosetto A., Prati P., Baracchini C. et al.** “Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project”. *J. Thromb. Haemost*. 2005; 3:1224–1230.
- [243] **Bots M.L., Hofman A., de Bruyn A.M. et al.** “Grobbee DE. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study”. *Arterioscler. Thromb*. 1993; 13(1):64-69.
- [244] **Loizou C.P., Nicolaidis A., Kyriacou E. et al.** “A Comparison of Ultrasound Intima-Media Thickness Measurements of the Left and Right Common Carotid Artery”. *IEEE J. Transl. Eng. Health. Med*. 2015; 29;3: 1900410.
- [245] **Schmidt-Trucksass A., Grathwohl D., Schmid A. et al.** “Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects”. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1999; 19:1091-1097.
- [246] **Homma S., Hirose N., Ishida H. et al.** “Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians”. *Stroke*. 2001; 32(4):830-835.
- [247] **Garipey J., Salomon J., Denarie N. et al.** “Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study”. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol*. 1998;18(4):584-90.
- [248] **Foerch C., Buehler A., von Kegler S., Sitzer M.** “Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery”. *Hypertension*. 2003; 42:e17.

- [249] **Luo X., Yang Y., Cao T., Li Z.** “Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors”. *Clin. Radiol.* 2011; 66:393-398.
- [250] **Garipey J., Simon A., Massonneau M. et al.** “Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. PCVMETRA Group. Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail”. *Atherosclerosis.* 1995; 113(2): 141-151.
- [251] **Winston G.J., Palmas W., Lima J. et al.** “Pulse pressure and subclinical cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis”. *Am. J. Hypertens.* 2013; 26:636-42.
- [252] **Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H. et al.** “Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study”. *Jama* 1992; 268(10):1287-1291.
- [253] **Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al.** “Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group”. *J. Hypertens.* 2001; 19(1):79-88.
- [254] **Toikka J.O., Laine H., Ahotupa M. et al.** “Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension”. *Hypertension.* 2000; 36(6):929-933.
- [255] **Pauletto P., Palatini P., Da Ros S. et al.** “Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives”. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19(5):1231-1237.
- [256] **Jourdan C., Wuhl E., Litwin M. et al.** “Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents”. *J. Hypertens.* 2005; 23(9):1707-1715.
- [257] **Guvener N., Tutuncu N.B., Oto A., Erbas T.** “Major determinants of the carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: age and body mass index”. *Endocr. J.* 2000; 47(5):525-533.
- [258] **Wagenknecht L.E., D'Agostino R.B. Jr., Haffner S.M. et al.** “Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study”. *Diabetes care.* 1998; 21(11):1812-1818.
- [259] **Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A. et al.** “Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study”. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23(6):1035-1041.
- [260] **Brohall G., Oden A., Fagerberg B.** “Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review”. *Diabet. Med.* 2006; 23(6):609-616.
- [261] **Kozakova M., Morizzo C., Bianchi C. et al.** “Glucose-related arterial stiffness and carotid artery remodeling: a study in normal subjects and type 2 diabetes patients”. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(11): 2362-6.

- [262] **Markus R.A., Mack W.J., Azen S.P., Hodis H.N.** "Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness". *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65(4):1000-1004.
- [263] **Poredos P., Orehek M., Tratnik E.** "Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction". *Angiology.* 1999;50(3):201-18.
- [264] **de Waart F.G., Smilde T.J., Wollersheim H. et al.** "Smoking characteristics, antioxidant vitamins, and carotid artery wall thickness among life-long smokers". *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53(7):707-714.
- [265] **Diez-Roux A.V., Nieto F.J., Comstock G.W. et al.** "The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later". *Prev. Med.* 1995; 24(1):48-55.
- [266] **Kauhanen J., Kaplan G.A., Goldberg D.E. et al.** "Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19(12):3001-6.
- [267] **Kotsis V.T., Stabouli S.V., Papamichael C.M. et al.** "Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries". *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14(10):1708-1715.
- [268] **O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al.** "Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly?" Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke.* 1996; 27:224-231.
- [269] **Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T. et al.** American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. "Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima - Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine". *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21:93-111.
- [270] **Belcaro G., Barsotti A., Nicolaidis A.N.** "Ultrasonic biopsy -a non-invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis". *Vasa.* 1991; 20:40-50.
- [271] **Belcaro G., Laurora G., Cesarone M.R. et al.** "Evaluation of atherosclerosis progression with ultrasonic biopsy and intima-media thickness measurements". *Vasa.* 1993; 22:15-21.
- [272] **Labropoulos N., Leon L.R., Brewster L.P. et al.** "Are your arteries older than your age?" *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005; 30(6):588-596.
- [273] **Steinke W., Kloetzsch C., Hennerici M.** "Variability of flow patterns in the normal carotid bifurcation". *Atherosclerosis.* 1990; 84:121-127.
- [274] **Friedman M.H., Deters O.J., Mark F.F. et al.** "Arterial geometry affects hemodynamics. A potential risk factor for atherosclerosis". *Atherosclerosis.* 1983; 46(2):225-231.
- [275] **Schoning M., Walter J., Scheel P.** "Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults". *Stroke.* 1994; 25:17-22.

- [276] **Karino T., Goldsmith H.L.** “Particle flow behavior in models of branching vessel. II. Effects of branching angle and diameter ratio on flow patterns”. *Biorheology*. 1985; 22:87–104.
- [277] **Kenjeres S., de Loor A.** “Modelling and simulation of low-density lipoprotein transport through multi-layered wall of an anatomically realistic carotid artery bifurcation”. *J. R. Soc. Interface*. 2013; 11(91):20130941.
- [278] **Srámek A., Bosch J.G., Reiber J.H. et al.** “Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries”. *Invest. Radiol*. 2000; 35(12):699-706.
- [279] **Labropoulos N., Zarge J., Mansour M.A. et al.** “Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis”. *Am. J. Surg*. 1998; 176(2):140-143.
- [280] **Giannopoulos A., Kakkos S., Abbott A. et al.** Long term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2015; 50:573-582.
- [281] **Crouse J.R. 3rd, Bots M.L., Evans G.W. et al.** METEOR Study Group. “Does baseline carotid intima-media thickness modify the effect of rosuvastatin when compared with placebo on carotid intima-media thickness progression? The METEOR study”. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2010; 17: 223-229.
- [282] **Pini R., Cavallini M.C., Staglianò L. et al.** “Blood pressure normalization is associated with normal left ventricular mass but not carotid geometry: the ICARe Dicomano Study”. *J. Hypertens*. 2006; 24:973-979.