



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ  
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ**



## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΤΟΥ**

**ΛΕΩΝΙΔΑ Ι. ΤΖΟΓΙΑ**

**ΙΑΤΡΟΥ**

**ΤΙΤΛΟΣ:**

**«ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ (ΦΛΕΒΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ)»**

**ΛΑΡΙΣΑ 2013**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ

Καθηγητής (Επιβλέπων)

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ

Καθηγητής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

Καθηγητής

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ

Καθηγητής (Επιβλέπων)

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ

Καθηγητής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

Καθηγητής

ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

Καθηγητής

ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ

Καθηγητής

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΖΑΧΑΡΟΥΛΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΖΟΒΑΡΑΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής

ΛΑΡΙΣΑ 2013

**«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών  
Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του  
συγγραφέα»**

Νόμος 5343/1932, Άρθρο 202, Παρ.2

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Όνοματεπώνυμο **ΤΖΟΓΙΑΣ, ΛΕΩΝΙΔΑΣ**

Διεύθυνση **ΡΙΜΙΝΙ 42, Ν. ΙΩΝΙΑ, ΑΘΗΝΑ**

Τηλέφωνο **210-2779080**

Ηλεκτρονικό **tzogiasl@yahoo.com**

Ταχυδρομείο

Ημερομηνία Γέννησης **16/11/1979**

Υπηκοότητα **ΕΛΛΗΝΙΚΗ**

Οικογενειακή κατάσταση **Άγαμος**

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 01/07/2012 – σήμερα: Εξειδίκευση στην Κλινική Καρδιακή Ηλεκτροφυσιολογία στο St. Vincent Hospital, Indianapolis, IN, USA

Διευθυντής: Dr. Eric Prystowsky

- 01/07/2009 – 30/06/2012: Ειδίκευση στην Κλινική Καρδιολογία στο Yale New Haven Hospital / SRC, New Haven, CT, USA

Διευθυντής: Dr. Andre Ghantous

- 01/07/2006- 30/06/2009 Ειδίκευση στην Εσωτερική Παθολογία στο Henry Ford Hospital, Detroit, MI, USA

Διευθυντής: Dr. Eric Scher

- 05/10/2005- 07/02/2006: Εκπαίδευση στο Αγγειολογικό εργαστήριο, Τμήμα Αγγειοχειρουργικής, University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ), Newark, NJ

- 01/03/2005 – 30-09/2005: Εκπαίδευση στο Εξωτερικό Ιατρείο, Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο

- 21/02/2004 – 28/02/2005: Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Γιαννιτσούς, Νομός Φθιώτιδας
- 18/01/2003 – 20/02/2004 Εσωτερικός βοηθός στην Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας

#### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- Από 03/03/2006 έναρξη διδακτορικής εκπαίδευσης στην Αγγειοχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 25/06/2003 Πτυχίον Ιατρικής από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

#### **ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ**

- 01/2013: American Board of Internal Medicine, Certification in Cardiovascular Disease
- 06/2012: State of Indiana Physician License
- 07/2011: Testamur of American Board of Echocardiography
- 08/2009: American Board of Internal Medicine, Certification in Internal Medicine
- 07/2009: State of Connecticut Physician License
- 04/2007: USMLE, Step 3, [Score: 239 (99)]
- 02/2006: ECFMG Certification
- 10/2005: USMLE, Step 2 CK, [Score: 248 (99)]
- 05/2005: USMLE, Step 1, [Score: 251 (99)]

#### **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

- 06/2009 Υποψήφιος για το βραβείο «Henry Ford Medical Association Outstanding Resident»
- 06/2009 Βραβείο ερευνητικής εργασίας Ειδικευόμενου, Henry Ford Hospital

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Labropoulos N, **Tzogias L**, Malgor R, Antoniou GA, Giannoukas A. Phlebosclerosis in Lower Extremities Veins. *Phlebology* 2013 Feb 6
- Roka A, **Tzogias L** Selective Site Pacing During Cardiac Resynchronization Therapy. *Treatment Strategies Cardiology* Vol. 4:1
- **Tzogias L**, Bellavia D, Sharma S, Donohue TJ, Schoenfeld M. Natural history of Sprint Fidelis lead: survival analysis from a large single center study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012 Jun;34(1):37-44.
- **Tzogias L**, Labropoulos N, Amaral S., Georgiou A, Giannoukas AD. Distribution and clinical impact of phlebosclerosis. *Int Angiol.* 2011 Jun;30(3):212-20
- Habib ZA, **Tzogias L**, Havstad SL, Wells K, Divine G, Lanfear DE, Tang J, Krajenta R, Pladevall M, Williams LK. Relationship between thiazolidinedione use and cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with diabetes: a time-updated propensity analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(6):437-47
- Alqaisi F, Albadarin F, Jaffery Z, **Tzogias L**, Dawod M, Jacobsen G, Ananthasubramaniam K. Prognostic predictors and outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and angiographically insignificant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2008;15(6):754-61.

## ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- **Tzogias L.**, Njeim M, Singh G, Schuger C, Nour K, Pantelic MV, Al-Mallah MH. Accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2009, 11(Suppl 1):P28
- Singh G, **Tzogias L**, Njeim M, Pantelic MV, Nour K, Al-Mallah MH. Does the presence of Q waves on ECG indicate myocardial scar on cardiac MRI? *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2009, 11(Suppl 1):P265
- Njeim M, Singh G, **Tzogias L**, Schuger C, Pantelic MV, Nour K, Al-Mallah MH. Prognostic value of normal cardiac MRI in patients with suspected

arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2009, 11(Suppl 1):P56

- **Tzogias L.**, Toma G., Williams K., Lanfear D. Beta Blocker Adherence is Associated with Risk of Rehospitalization for Heart Failure. Circulation 2008;117:e409-e468

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

- **Tzogias L** Invited Speaker in the Heart Rhythm 2013, 34th Annual Scientific Sessions (Meet-the-Experts) titled CIED Reuse: A Humanitarian Effort
- **Tzogias L**, Steinberg LA, Fogel RI, Olson JA, Prystowsky EN, Padanilam BJ. A Unique Pattern of Right Bundle Branch Block Identifies Bilateral Bundle Branch Block. St. Vincent Health 9<sup>th</sup> Annual Research
- Mahlow WJ, **Tzogias L**, Padanilam BJ, Fogel RI, Prystowsky, EN. Paroxysmal Atrial Fibrillation is not a homogeneous disease: Insights into mechanisms. St. Vincent Health 9<sup>th</sup> Annual Research Symposium
- Riat Y, **Tzogias L**. Cardiac tamponade: an unexpected cause ACP Connecticut chapter meeting September 2012
- Al-Mallah M, **Tzogias L**, Singh G, Lanfear D, Fang K, Taneja T, Weaver D, Schuger C. Accuracy of Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis. Heart Rhythm Scientific Sessions, May 2008, San Francisco, CA

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1. Εισαγωγή.....</b>	<b>10</b>
1.1 Σκοπός της διατριβής.....	11
1.2 Ιστορική Αναδρομή.....	12
1.3 Επιδημιολογία.....	13
1.4 Παθοφυσιολογία.....	14
1.5 Ιστολογία.....	16
1.6 Μεσεντέριος φλεβοσκλήρυνση.....	17
1.7 Σκλήρυνση της πυλαίας φλέβας.....	19
1.8 Σκλήρυνση των φλεβών του κάτω σκέλους.....	21
<b>2. Φλεβική ανατομία του κάτω σκέλους.....</b>	<b>23</b>
2.1 Γενική ανατομία.....	23
2.2 Επιπολής φλεβικό δίκτυο.....	24
2.3 Εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο.....	29
2.4 Διατιτρώσες φλέβες.....	30
2.5 CEAP ταξινόμηση.....	31
<b>3. Ιστολογικές μεταβολές του τοιχώματος φλεβικών κισμών.....</b>	<b>33</b>
<b>4. Παθογενετικοί μηχανισμοί δημιουργίας φλεβικών κισμών.....</b>	<b>34</b>
4.1 Φλεγμονώδης διήθηση του φλεβικού τοιχώματος.....	35
4.2 Ρόλος της κυτταρικής απόπτωσης στη δημιουργία φλεβικών κισμών.....	35
4.3 Ρόλος μεταλλοπρωτεϊνών στη δημιουργία φλεβικών κισμών.....	36



## II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>5. Πληθυσμός μελέτης – Μέθοδοι.....</b>	<b>39</b>
5.1 Πληθυσμός μελέτης.....	39
5.2 Μέθοδοι.....	40
5.3 Duplex Υπερηχοτομογραφική μελέτη.....	40
5.3.1 Αξιολόγηση της φλεβικής παλινδρόμησης.....	41
5.3.1.1 Αξιολόγηση του επιπολής και εν τω βάθει φλεβικού δικτύου....	41
5.3.1.2 Αξιολόγηση διατιρωσών φλεβών.....	44
5.3.1.3 Αξιολόγηση φλεβών έλκους.....	45
5.3.2 Αξιολόγηση Χρόνιας Φλεβικής Απόφραξης.....	46
5.3.3 Χαρακτηριστικά του φλεβικού τοιχώματός.....	47
5.3.3.1 Ορισμός ίνωσης και ασβεστοποίησης.....	48
5.3.3.2 Χαρακτηριστικά του φλεβικού αυλού.....	50
5.4 Ενδοτικότητα φλεβικού τοιχώματος.....	51
5.5 Παθολογοανατομική εξέταση.....	51
5.6 Στατιστική ανάλυση.....	55
<b>6. Αποτελέσματα.....</b>	<b>56</b>
6.1 Περιγραφή ασθενών και επιπολασμός.....	56
6.2 Χαρακτηριστικά ομάδων ελέγχου και εντόπιση φλεβοσκλήρυνσης.....	58
6.3 Παθολογοανατομική εξέταση.....	61
6.4 Λειτουργική μελέτη της ευενδοτότητας του φλεβικού τοιχώματος.....	63
<b>7. Συζήτηση.....</b>	<b>67</b>
<b>8. Συμπεράσματα.....</b>	<b>71</b>
<b>9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>72</b>

<b>10. ABSTRACT.....</b>	<b>74</b>
<b>11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>76</b>

# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΚΑΤΩ ΜΕΛΩΝ (ΦΛΕΒΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ)

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες Δυτικές χώρες. Η σκλήρυνση των αγγείων περιγράφεται συχνά στις αρτηρίες αλλά μόνο σπάνια στις φλέβες. Αποδίδεται στην εναπόθεση κολλαγόνου η οποία παρατηρείται ως επί το πλείστον στις αρτηρίες και οδηγεί σε αρτηριοσκλήρυνση. Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί υπότυπο της αρτηριοσκλήρυνσης και χαρακτηρίζεται από ανομοιογενή υπενδοθηλιακή πάχυνση (αθηρώματα) των μεγάλων ή μέσου μεγέθους αρτηριών με αποτέλεσμα τη μείωση ή απόφραξη της αιματικής ροής. Παρά την εκτεταμένη περιγραφή του φαινομένου της σκλήρυνσης των αρτηριών ελάχιστα είναι τα αντίστοιχα δεδομένα για τη σκλήρυνση των φλεβών.

Η σκλήρυνση των φλεβών έχει περιγραφεί μόνο σε μη προοπτικές μελέτες. Προσβάλλει το σύνολο σχεδόν των φλεβικών στελεχών του σώματος με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση αναφορών στις μεσεντέριες<sup>1-3</sup> και την πυλαία φλέβα<sup>4</sup>. Αναφέρεται επίσης σκλήρυνση της φλέβας σε αρτηριο-φλεβώδεις επικοινωνίες καθώς και σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίων και αγγειακών παρακάμψεων του κάτω σκέλους.

Ο Leu et al περιέγραψε και πιστοποίησε ιστολογικά το φαινόμενο της σκλήρυνσης των φλεβών του κάτω σκέλους<sup>5</sup>. Η ερευνητική αυτή ομάδα σημείωσε τις μορφολογικές ομοιότητες της φλεβοσκλήρυνσης με την αρτηριοσκλήρυνση και

κατέδειξε την ινωτική εκφύλιση του φλεβικού τοιχώματος με κύρια προσβολή του έσω χιτώνα. Παρόλα αυτά, οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν ανεξακρίβωτοι.

Ο επιπολασμός, η κατανομή και η έκταση της φλεβοσκλήρυνσης σε άτομα με Χρόνια Φλεβική Ανεπάρκεια (ΧΦΑ) και σε υγιείς εθελοντές δεν έχουν προσδιορισθεί. Η μελέτη του αγγειακού τοιχώματος κατέστη δυνατή με την εξέλιξη και χρήση του υπερήχου υψηλής ανάλυσης. Η εγγύτητα των επιφανειακών φλεβών των κάτω σκελών προς το δέρμα επέτρεψε τη λειτουργική τους μελέτη και την αναζήτηση μεταβολών του τοιχώματός τους με τη χρήση κεφαλών υψηλής ενέργειας. Η ερευνητική μας ομάδα έχει πιστοποιήσει την ύπαρξη τέτοιων μεταβολών με υπερηχογραφικές και ιστολογικές μεθόδους<sup>6,7</sup>.

## 1.1 Σκοπός διατριβής

Στόχο της παρούσας μελέτης αποτελεί η περιγραφή α) της φλεβικής λειτουργίας και των μεταβολών του φλεβικού τοιχώματος σε άτομα με φλεβοσκλήρυνση, β) του επιπολασμού, της κατανομής και της έκτασης της φλεβοσκλήρυνσης σε ασθενείς με φλεβική νόσο και υγιείς εθελοντές και γ) της πιθανής σύνδεσης της φλεβοσκλήρυνσης με τα σημεία και συμπτώματα της ΧΦΑ.

## 1.2 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη περιγραφή του φαινομένου της φλεβοσκλήρυνσης πιθανά χρονολογείται το 1769 όταν ο Morgagni περιέγραψε την ασβεστοποίηση της κάτω κοίλης φλέβας. Ο όρος εισήχθη το 1833 από τον Lobstein ως η φλεβική αντιστοιχία της αρτηριοσκλήρυνσης. Μια δεκαετία αργότερα ο Rokitsansky περιέγραψε εκτενώς την υπερτροφία του φλεβικού τοιχώματος<sup>8</sup>. Στις αρχές του προηγούμενου αιώνα η φλεβοσκλήρυνση εθεωρείτο ότι προσβάλλει συχνότερα τα απώτερα τμήματα των σκελών και εμφανίζεται σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα.

Ο Moschowitz et al όρισε την φλεβοσκλήρυνση ως την ινωτική πάχυνση του φλεβικού τοιχώματος<sup>9-13</sup>. Η φλεβοσκλήρυνση αποδόθηκε ως επί το πλείστον στην ύπαρξη παρατεταμένης φλεβικής υπέρτασης στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό οδήγησε στην αναγνώριση της φλεβοσκλήρυνσης ως ενός σχεδόν οικουμενικού ευρήματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ακόλουθες μορφολογικές μελέτες του φλεβικού τοιχώματος εισήγαγαν τους όρους «ενδοφλεβική υπερτροφία» και «ενδοφλεβοσκλήρυνση». Ο πρώτος όρος αναφέρεται στον εστιακό, επιμήκη πολλαπλασιασμό των μυϊκών ινών και ινών ελαστίνης και κολλαγόνου στην αυλική επιφάνεια του έσω ελαστικού πετάλου ενώ ο δεύτερος στην αποδιοργάνωση του φλεβικού τοιχώματος και την αντικατάσταση των περιοχών της ενδοφλεβικής υπερτροφίας με κολλαγονικό ιστό<sup>14-16</sup>. Ακόλουθες έρευνες επαλήθευσαν ιστολογικά τα άνωθι ευρήματα<sup>5, 17</sup>. Τα πιο σύγχρονα δεδομένα προέρχονται από το χώρο της γαστρεντερολογίας. Η ινώδης πάχυνση και ασβεστοποίηση του τοιχώματος των μεσεντέριων φλεβών και των παθογένεση της χρόνιας μεσεντέριας ισχαιμίας.

Ο χαλαρός ορισμός, η απουσία σαφώς καθορισμένων αιτίων και η αδυναμία διαχωρισμού των φυσιολογικών προσαρμοστικών αλλαγών του φλεβικού τοιχώματος από τις φλεβοσκληρυντικές αλλοιώσεις έχουν δημιουργήσει σύγχυση σχετικά με την ύπαρξη και σημασία της φλεβοσκλήρυνσης.

### 1.3 Επιδημιολογία

Η φλεβοσκλήρυνση προσβάλλει το σύνολο σχεδόν των φλεβικών στελεχών του σώματος με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση αναφορών στις μεσεντέριες<sup>1-3</sup> και την πυλαία φλέβα<sup>4</sup>. Επιπλέον η ινώδης πάχυνση με ή χωρίς ασβεστοποίηση των ηπατικών, σπληνικής, πνευμονικών, άνω και κάτω κοίλης φλεβών έχει περιγραφεί<sup>18</sup>. Αναφέρεται επίσης σκλήρυνση της φλέβας σε αρτηριο-φλεβώδεις επικοινωνίες<sup>19</sup> καθώς και σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίων και αγγειακών παρακάμψεων του κάτω σκέλους. Η σκλήρυνση των φλεβών των άνω και κάτω σκελών έχει πιστοποιηθεί σε ιστολογικές μελέτες<sup>5, 17</sup>. Είναι συχνότερη στις φλέβες των κάτω σκελών και προσβάλλει αμφότερες τις εν τω βάθει και επιπολής φλέβες. Σκλήρυνση του τοιχώματος έχει περιγραφεί τόσο σε φυσιολογικού διαμετρήματος όσο και κίρσοειδώς διευρυμένες φλέβες. Ο επιπολασμός της φλεβοσκλήρυνσης ποικίλλει στα διάφορα τμήματα του φλεβικού συστήματος και εξαρτάται από τον χρησιμοποιούμενο ορισμό. Είναι συχνότερη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας<sup>8</sup> αλλά περιστασιακά σημαντικού βαθμού σκληρυντικές αλλοιώσεις παρατηρούνται σε άτομα νεαρότερης ηλικίας<sup>18</sup>. Δεν υπάρχουν διαφορές κατά φύλο.

## 1.4 Παθοφυσιολογία

Διαφορετικοί παθογενετικοί και αιτιολογικοί παράγοντες έχουν περιγράψει. Η φλεγμονή αποτέλεσε έναν από τους αρχικούς παράγοντες που συσχετίστηκε με την παθογένεση της φλεβοσκλήρυνσης. Αρχικές μελέτες υποστήριξαν ότι η χρόνια φλεγμονώδης διήθηση του φλεβικού τοιχώματος οδηγεί στην εναπόθεση κολλαγόνου<sup>8</sup>. Παρά την περιστασιακή παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων σε σκληρυντικές φλέβες ο αιτιολογικός ρόλος της φλεγμονής δεν έχει σαφώς καθορισθεί.

Ο ρόλος της φλεγμονής έχει ευρύτερα μελετηθεί στην παθογένεση των φλεβικών κισμών. Η προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο<sup>18</sup> και η διήθηση του φλεβικού τοιχώματος και βαλβίδων από μονοκύτταρα/μακροφάγα έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ΧΦΑ<sup>20</sup>. Τα μονοκύτταρα / μακροφάγα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δομικές μεταβολές του τοιχώματος επειδή απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και μεταλλοπρωτεϊνάσες. Επιπλέον ενισχύουν την έκφραση των κυτταρικών μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο<sup>21</sup> και μπορούν να προκαλέσουν φαινοτυπικές αλλαγές στα λεία μυϊκά κύτταρα<sup>22</sup>.

Η φλεγμονή επίσης συνδέεται άμεσα με το φαινόμενο της θρόμβωσης. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σχετίζεται με την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την εισροή αρχικά ουδετερόφιλων και αργότερα μονοκυττάρων/μακροφάγων στο φλεβικό τοίχωμα με αποτέλεσμα δομικές μεταβολές του τοιχώματος και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου<sup>23-25</sup>. Οι μεταφλεγμονώδεις επιπτώσεις της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι δυνατό



να οδηγήσουν σε χρόνια φλεβική ανεπάρκεια. Η ίνωση αποτελεί το κύριο στοιχείο της υποκείμενης παθοφυσιολογίας επηρεάζοντας την ενδοτικότητα του φλεβικού τοιχώματος και τη λειτουργική ακεραιότητα των φλεβικών βαλβίδων<sup>26</sup>. Επιπλέον μια δευτερογενής μορφή φλεβοσκλήρυνσης ως επακόλουθο φλεγμονής ή θρόμβωσης έχει ιστολογικά περιγραφεί<sup>17</sup>.

Μηχανικοί παράγοντες, όπως η αυξημένη διατοιχωματική τάση και η φλεβική υπέρταση έχουν προταθεί ως πιθανοί παθογενετικοί παράγοντες. Οι σκληρυντικές αλλοιώσεις παρατηρούνται σχεδόν αποκλειστικά σε υπερτροφικές περιοχές του τοιχώματος που υπόκεινται σε αυξημένο μηχανικό stress περαιτέρω υποστηρίζοντας το πιθανό παθογενετικό ρόλο μηχανικών παραγόντων.

Η αύξηση της τοιχωματικής τάσης ενισχύει την έκφραση και δράση των μεταλλοπρωτεϊνών, προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και προάγει τη διήθηση του τοιχώματος από φλεγμονώδη κύτταρα, επιδεινώνοντας περαιτέρω την αποδιοργάνωση του φλεβικού τοιχώματος<sup>27</sup>.

Οι σκληρυντικές φλέβες είναι δυνατόν να εμφανίσουν εναποθέσεις ασβεστίου. Με βάση έρευνες που εξέτασαν του μηχανισμούς ασβεστοποίησης σε αρτηρίες η αγγειακή ασβεστοποίηση είναι μία ενεργώς ρυθμιζόμενη διαδικασία που προκύπτει από την ανισορροπία δράσης των προωθητών και αναστολέων εναλάτωσης<sup>28</sup>. Η ενεργοποίηση των μηχανισμών οστεοποίησης υποστηρίζεται από την ιστολογική αναγνώριση οστικού σχηματισμού εντός του αγγείου<sup>29</sup> και την ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση οστικών πρωτεϊνών όπως η οστεοποντίνη και το BMP2 σε ασβεστοποιημένες αγγειακές βλάβες<sup>30-32</sup>.

## 1.5 Ιστολογία

Οι ιστολογικές μεταβολές του σκληρυντικού φλεβικού τοιχώματος εμφανίζονται σε όλους τους χιτώνες. Συχνότερα περιγράφεται η πάχυνση του έσω χιτώνα. Είναι εστιακή ή διάχυτη και οφείλεται στην εναπόθεση ινών κολλαγόνου και ελαστίνης.

Μεταβολές του ενδοθηλίου επίσης περιγράφονται. Υπενδοθηλιακά το έσω ελαστικό πέταλο παρουσιάζεται κατατετμημένο με αποδιοργάνωση της ιστικής δομής του. Ο μέσος και έξω χιτώνας εμφανίζουν ίνωση μικρότερου όμως βαθμού σε σύγκριση με τον έσω χιτώνα.

Συχνές είναι οι δευτερογενείς μεταβολές των φλεβοσκληρυντικών βλαβών συμπεριλαμβανομένων της υαλινοποίησης και ασβεστοποίησης. Εναπόθεση αλάτων ασβεστίου σε υαλινοποιημένα τμήματα φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων έχουν περιγραφεί προσομοιάζοντας μορφολογικά την αθηρωματική πλάκα<sup>20</sup> χωρίς όμως την εναπόθεση λιπιδίων<sup>8</sup>. Επιπλέον, ενδοαυλική ασβεστοποίηση στα πλαίσια προηγούμενης θρόμβωσης έχει παρατηρηθεί.

Αξιοσημείωτη είναι η περιστασιακή ύπαρξη αγγείωσης εντός των φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων. Με βάση το χαρακτηριστικό αυτό διακρίνονται δύο μορφές φλεβοσκλήρυνσης. Μια αρχική μορφή αποτελούμενη από χαλαρό και έπειτα πυκνό συνδετικό ιστό χωρίς αγγείωση και μια δευτερογενής ως επακόλουθο φλεγμονής ή θρόμβωσης με ευρήματα νεοαγγείωσης<sup>17</sup>.

Η ταυτοποίηση των μορφολογικών και δομικών μεταβολών του σκληρυντικού φλεβικού τοιχώματος είναι απαραίτητη για την περαιτέρω κατανόηση του φαινομένου της φλεβοσκλήρυνσης επιτρέποντας τον ακριβέστερο ορισμό της και αποτελώντας τη βάση μελέτης της παθογένεσής της.

## 1.6 Μεσεντέριος φλεβοσκλήρυνση

Η εντερική ισχαιμία οφείλεται συνήθως σε αρτηριακή νόσο. Η φλεβική απόφραξη αποτελεί λιγότερα συχνό αίτιο και προκαλείται ως επί το πλείστον στα πλαίσια θρόμβωσης<sup>33</sup>. Μη θρομβωτικές αιτίες φλεβικής απόφραξης ή στένωσης είναι σπάνιες. Έχουν περιγραφεί στα πλαίσια της νόσου Churg-Strauss<sup>34</sup>, Αδαμαντιάδη – Bechet<sup>35</sup>, της φλεβίτιδος σχετιζόμενης με το Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο<sup>36</sup>, Ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>37</sup> και νόσο του Buerger<sup>38</sup>. Αξιοσημείωτες, σπάνιες, διακριτές παθολογικές οντότητες όπως η ιδιοπαθής μυϊκή υπερπλασία του έσω χιτώνα των μεσεντέριων φλεβών<sup>39, 40</sup>, η μεσεντέριος φλεγμονώδης φλεβο-αποφρακτική νόσος<sup>41, 42</sup> και η μεσεντέριος φλεβοσκλήρυνση<sup>1</sup> έχουν προταθεί ως επιπρόσθετες αιτίες εντερικής ισχαιμίας λόγω μη θρομβωτικής φλεβικής απόφραξης.

Η μεσεντέριος φλεβοσκλήρυνση αποτελεί σπάνια σχετικά οντότητα με διακριτά κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά που τη διαφοροποιούν από τη συνήθη ισχαιμική κολίτιδα. Ωστόσο τα αίτια και οι παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι. Η αιτιολογική της συσχέτιση με την πυλαία υπέρταση είχε προηγουμένως προταθεί αλλά δεν επιβεβαιώθηκε κλινικά καθώς η πυλαία υπέρταση δε συνοδεύει πάντοτε τις περιπτώσεις της μεσεντερίου φλεβοσκλήρυνσης<sup>43</sup>. Μια διαφορετική θεωρία βασισμένη σε ιστολογικά ευρήματα μωμιοποίησης του μυϊκού τμήματος του φλεβικού τοιχώματος πρότεινε ως πιθανό μηχανισμό την κατάποση τοξικών ουσιών με τη πρόκληση βραδείας αλλά παρατεταμένης ανοξικής βλάβης στο φλεβικό τοίχωμα<sup>44</sup>.

Κριτική πως η μεσεντέριος φλεβοσκλήρυνση δεν αποτελεί ξεχωριστή οντότητα αλλά δορυφόρο διαταραχή της φυσιολογικής γήρανσης ή παθολογικών

εξεργασιών όπως η φλεγμονή και νέκρωση του φλεβικού τοιχώματος έχει διατυπωθεί<sup>45</sup>. Αντικρούοντα επιχειρήματα περιλαμβάνουν τη διαπίστωση φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων σε νεότερες ηλικίες και την απουσία συμπαρομαρτούντων παθήσεων που πιθανά να προκαλούσαν νεκρωτική φλεβίτιδα.

Τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπιας έναρξης με προοδευτική επιδείνωση. Κοιλιακό άλγος δεξιάς εντόπισης, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος και κοιλιακή διάταση έχουν όλα περιγραφεί. Το φάσμα της κλινικής συμπτωματολογίας ποικίλλει και εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου<sup>43</sup>.

Μακροσκοπικά, ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου εμφανίζεται οιδηματώδης με απώλεια των φυσιολογικών βλεννογονικών πτυχών, υπεραιμικός ή μελάχρωος με στένωση του ενδαυλικού χώρου. Πολλαπλά επιφανειακά έλκη ανώμαλης περιφέρειας είναι δυνατόν να παρατηρηθούν. Ιστολογικές μεταβολές χρόνιας εντερικής ισχαιμίας συμπεριλαμβανομένων ατροφίας, συμφόρησης, αιμορραγίας και ίνωσης του βλεννογόνιου, υποβλεννογόνιου και μυϊκού χιτώνα έχουν αναφερθεί. Το χαρακτηριστικότερο ιστολογικό εύρημα αποτελεί η εκσεσημασμένου βαθμού ινώδης τοιχωματική πάχυνση με ασβεστοποίηση των μικρών φλεβών του μεσεντερίου και των ενδοτοιχωματικών κλάδων τους<sup>44</sup>. Η τοιχωματική πάχυνση περιλαμβάνει συνήθως ολόκληρη την περιφέρεια. Η πάχυνση του τοιχώματος οφείλεται ως επί το πλείστον στην εναπόθεση ινών κολλαγόνου και ελαστίνης ενώ σε μερικά τμήματα παρατηρούνται αποκλειστικά ίνες κολλαγόνου χωρίς ελαστικές ίνες. Σκληρυντικές φλέβες είναι δυνατόν να ανευρεθούν και σε φυσιολογικά, μη πεπαχυσμένα τμήματα του έντερου<sup>46</sup>.

Στην ακτινογραφία κοιλιακής χώρας πολλαπλές λεπτές, βελονοειδούς μορφής ασβεστοποιήσεις στην περιοχή του δεξιού κόλου είναι δυνατόν να παρατηρηθούν. Αντίστοιχα στην αξονική τομογραφία κοιλίας παρατηρείται πάχυνση του εντερικού τοιχώματος με περιοχές ασβεστοποίησης εγγύς του στελέχους της άνω μεσεντέριας φλέβας. Η εξέταση κατακλύσεως με βάριο χαρακτηρίζεται από την εξαφάνιση των φυσιολογικών βλεννογονικών πτυχών με ταυτόχρονη παρουσία στένωσης, ανελαστικότητας και thumbprinting του δεξιού παχέος εντέρου. Τέλος, αγγειογραφικά παρατηρείται στένωση των τοξοειδών αρτηριών με ελίκωση των vasa recta και ελικοειδή διάταξη των αντίστοιχων φλεβών<sup>47</sup>.

Ο συνδυασμός των προαναφερθέντων συμπτωμάτων, ακτινολογικών και ενδοσκοπικών ευρημάτων οφείλει να εγείρει την υποψία ύπαρξης ιδιοπαθούς μεσεντερίου φλεβοσκλήρυνσης. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία που φανερώνει σημαντικού βαθμού ινωτική πάχυνση του φλεβικού τοιχώματος με εναπόθεση κολλαγόνου πέριξ των βλεννογονικών αγγείων. Η θεραπεία είναι κυρίως συντηρητική. Χειρουργική επέμβαση συνιστάται σε περίπτωσης κολονικής απόφραξης ή διατρήσεως.

### 1.7 Σκλήρυνση της πυλαίας φλέβας

Η σκλήρυνση της πυλαίας φλέβας αναγνωρίσθηκε στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα και σύντομα ήγειρε το ερώτημα πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης της με την πυλαία υπέρταση. Ένας τέτοιος παθογενετικός ρόλος της φλεβοσκλήρυνσης ποτέ δεν αποδείχθηκε. Αντίθετα, η πάχυνση του έσω χιτώνα της πυλαίας φλέβας αποδίδεται

στην αυξημένη πίεση εντός του πυλαίου φλεβικού συστήματος. Περαιτέρω, η διάρκεια παρά ο ακριβής βαθμός αύξησης της ενδοπυλαίας πίεσης θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας για την ανάπτυξη της φλεβοσκλήρυνσης<sup>48</sup>.

Η πάχυνση του έσω χιτώνα της πυλαίας φλέβας έχει επίσης περιγραφεί σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς πυλαίας υπέρτασης<sup>48,49</sup> που αντιστοιχεί στη μη κίρρωτική πυλαία ίνωση στην Ινδία (ΜΚΠΣ) και η ηπατοπυλαία σκλήρυνση (ΗΠΣ) στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ινοκυτταρικός πολλαπλασιασμός στον υπενδοθηλιακό ιστό και η ενσωμάτωση τοιχωματικών θρόμβων έχουν προταθεί ως πιθανά αίτια της πάχυνσης του έσω χιτώνα<sup>49</sup>. Στη μεγαλύτερη σειρά ασθενών με μη κίρρωτική πυλαία σκλήρυνση<sup>50</sup> ποικίλου βαθμού ίνωση της πυλαίας φλέβας, σκλήρυνση και περιστασιακά απόφραξη των μικρότερων κλάδων της πυλαίας φλέβας περιγράφησαν ιστολογικά. Η νόσος συνήθως χαρακτηρίζεται από διατήρηση της συνθετικής ικανότητας του ήπατος και καλή πρόγνωση. Νεώτερες μελέτες συνολικά 11 ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική νόσο άγνωστης αιτιολογίας που υπεβλήθησαν σε ηπατική μεταμόσχευση διεγνώσθησαν με ηπατοπυλαία σκλήρυνση βάση των παθολογικών ευρημάτων καταδεικνύοντας πως η ΗΠΣ μπορεί να προκαλέσει σοβαρού βαθμού ηπατική βλάβη<sup>51,52</sup>. Επιπλέον, η σκλήρυνση και ασβεστοποίηση της πυλαίας φλέβας σχετίζεται με αυξημένη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς που υπόκεινται σε ορθότοπη μεταμόσχευση ήπατος προτείνοντας πως η εξέταση για την ύπαρξη πυλαίας σκλήρυνσης προεγχειρητικώς μπορεί να είναι χρήσιμη<sup>53</sup>. Τοξικοί, λοιμώδεις, ανοσολογικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες έχουν όλοι προταθεί στην παθογένεση της ΜΚΠΣ<sup>50</sup> χωρίς όμως οι ακριβείς μηχανισμοί να έχουν διευκρινιστεί.

## 1.8 Σκλήρυνση των φλεβών κάτω σκελών

Σκλήρυνση του φλεβικού τοιχώματος έχει παρατηρηθεί σε αμφότερα τα άνω και κάτω σκέλη, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα κάτω. Τόσο το εν τω βάθει όσο και το επιπολής φλεβικό δίκτυο είναι δυνατόν να προσβληθούν με σοβαρότερου βαθμού φλεβοσκληρυντικές αλλοιώσεις συνήθως στο επιπολής δίκτυο. Σκλήρυνση του τοιχώματος παρατηρείται τόσο σε φυσιολογικού διαμετρήματος όσο και σε κίρσοειδώς διευρυμένες φλέβες.

Η συχνότητα εμφάνισης φλεβοσκλήρυνσης σε μη κίρσοειδείς φλέβες αυξάνεται με την ηλικία αλλά δεν περιορίζεται μόνο σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και της βαρύτητας των φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων ενώ και τα δυο φυλά προσβάλλονται ισότιμα. Δεν εμφανίζεται να υπάρχει επιλεκτική εντόπιση των φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων και όλα τα τμήματα της μείζονος σαφηνούς προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα. Οι φλεβικές βαλβίδες δε φαίνεται να προσβάλλονται<sup>8, 54</sup>.

Η ινωτική πάχυνση του έσω χιτώνα αποτελεί το κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό. Ο έσω χιτώνας των εν τω βάθει φλεβών παρουσιάζει συνήθως ηπίου βαθμού πάχυνση. Περιστασιακά σημαντικού βαθμού πάχυνση του έσω χιτώνα παρατηρείται σε εν τω βάθει φλέβες που διατρέχουν παράλληλα με αρτηρίες και αποδίδεται στην οργάνωση θρόμβων στο φλεβικό τοίχωμα<sup>5</sup>. Η σκλήρυνση των φλεβικών κίρσων αναγνωρίζεται ως ένα συχνό αλλά όχι οικουμενικό εύρημα<sup>5, 55, 56</sup>. Πάχυνση του έσω χιτώνα και αντικατάσταση του φυσιολογικού λείου μυϊκού ιστού του μέσου χιτώνα από ινώδη ιστό παρατηρείται συχνά σε σοβαρού βαθμού φλεβική ανεπάρκεια. Το τοίχωμα των φλεβικών κίρσων

παρουσιάζει εναλλασσόμενες περιοχές υπερτροφίας και ατροφίας<sup>54</sup>. Η σκλήρυνση του φλεβικού τοιχώματος τυπικά δεν θεωρείται αίτιο δημιουργίας κισμών αλλά περισσότερο είναι δευτερογενές αποτέλεσμα των γενικότερων δομικών μεταβολών του φλεβικού τοιχώματος<sup>5, 55-57</sup>.

Η κλινική σημασία της φλεβοσκλήρυνσης παραμένει άγνωστη. Θεωρητικά, η σημαντικού βαθμού πάχυνση του έσω χιτώνα των εν τω βάθει φλεβών θα μπορούσε να αποτελέσει εστία πρόκλησης θρόμβωσης<sup>5</sup>. Ένας τέτοιος παθογενετικός ρόλος της φλεβοσκλήρυνσης δεν έχει κλινικά ή πειραματικά αποδειχθεί.

Η σκλήρυνση του φλεβικού τοιχώματος είναι δυνατόν να επηρεάσει την ενδοτικότητα του<sup>58</sup>. Πιθανολογείται πως οι σκληρυντικές φλέβες έχουν μειωμένη ενδοτικότητα επιβαρύνοντας τη φλεβική ανεπάρκεια ενώ πιθανά να έχουν διαφορετική πρόγνωση ως προς τη βατότητά τους όταν χρησιμοποιούνται σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Προϋπάρχουσες και προηγουμένως ανύποπτες τοιχωματικές μεταβολές παρατηρούνται συχνά σε φλεβικά μοσχεύματα<sup>59</sup>. Μετρίου ή ακόμη και σοβαρού βαθμού ίνωση έχει πιστοποιηθεί<sup>59, 60</sup>. Πάραυτα έρευνες της επίδρασης προϋπάρχουσας φλεβοσκλήρυνσης στη μακροχρόνια βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων δεν υπάρχουν.



## 2. ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΤΩ ΣΚΕΛΟΥΣ

### 2.1 Γενική Ανατομία

Το φλεβικό τοίχωμα αποτελείται από τρεις χιτώνες, τον έσω, μέσο και έξω αντίστοιχα. Ο έσω χιτώνας ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη στιβάδας ενδοθηλίου που απόκειται στη βασική μεμβράνη. Διαδραματίζει ενεργό αντιθρομβωτικό ρόλο με την παραγωγή προσταγλανδίνης I<sub>2</sub>, γλυκοαμινογλυκανικών συμπαραγόντων δράσης της αντιθρομβίνης και του ιστικού-τύπου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA). Διαταραχές του ενδοθηλίου σχετίζονται με την προαγωγή της προθρομβωτικής και καταστολή της αντιθρομβωτικής δράσης καθώς και την έκθεση δεσμευτικών υποδοχέων των ουδετερόφιλων<sup>61</sup>.

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από τρία στρώματα λείων μυϊκών ινών με διάσπαρτες ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης. Σε σύγκριση με τις αρτηρίες οι φλέβες έχουν ασθενέστερο μυϊκό χιτώνα και μικρότερη περιεκτικότητα ελαστικού ιστού. Ο έξω χιτώνας αποτελεί το παχύτερο τμήμα του φλεβικού τοιχώματος με αναλογικά μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο. Η αυξημένη ενδοτικότητα του φλεβικού τοιχώματος οφείλεται κατά κύριο λόγο στο ελλειπτικό σχήμα (κατά την εγκάρσια διατομή) που επιτρέπει την αύξηση του όγκου χωρίς αντίστοιχη αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης.

Οι επιτολής, οι εν τω βάθει και η πλειοψηφία των διατιτροσών φλεβών περιέχουν διγλώχινες βαλβίδες που σχηματίζονται από πτυχώσεις του ενδοθηλίου

στηριζόμενες σε λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού. Οι φλεβικές βαλβίδες απαντώνται συχνότερα στα άπω τμήματα του κάτω σκέλους ενώ ο αριθμός τους μειώνεται στα εγγύτερα τμήματα<sup>61</sup>. Συμβάλλουν στο διαχωρισμό της υδροστατικής στήλης του αίματος σε επιμέρους τμήματα και διασφαλίζουν την αιματική ροή στην ουραιο-κεφαλική κατεύθυνση και από τις επιπολής στις εν τω βάθει φλέβες. Η σύγκλειση των βαλβίδων είναι παθητική και προκαλείται από την αναστροφή της φυσιολογικής βαλβιδικής διαβάθμισης της πίεσης. Η αναστροφή της βαλβιδικής διαβάθμισης προκαλεί σύντομη αναστροφή της αιματικής ροής (παλινδρόμηση). Κατά ακολουθία η σύγκλειση των βαλβίδων απαιτεί αρχικά την παύση της ορθόδρομης ροής ακολουθούμενη από βραχύ διάστημα ανάστροφης ροής (<0.5 sec σε όρθια θέση) αρκετής ταχύτητας για την πλήρη σύγκλειση των γλωχίνων.

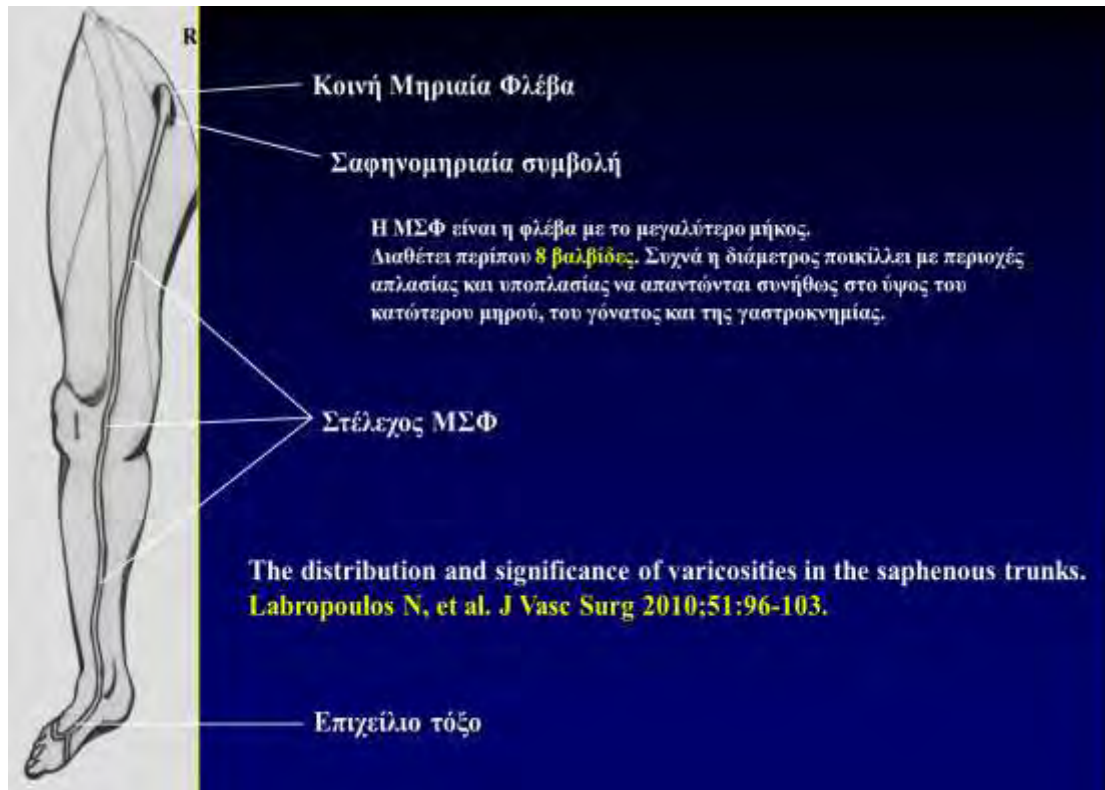
Οι φλέβες των κάτω σκελών ταξινομούνται σε σχέση με την μυϊκή περιτονία και ευρίσκονται στο επιπολής ή εν τω βάθει τμήμα. Το φλεβικό σύστημα του κάτω σκέλους αποτελείται από τις εν τω βάθει φλέβες που βρίσκονται κάτωθεν της μυϊκής περιτονίας και προσλαμβάνουν αίμα από τους μύες του κάτω σκέλους, τις επιπολής φλέβες που βρίσκονται άνωθεν της μυϊκής περιτονίας και απορρέουν την δερματική μικροκυκλοφορία και τις διατιτρώσες φλέβες που διατρυπούν τη μυϊκή περιτονία και συνδέουν το εν τω βάθει με το επιπολής φλεβικό δίκτυο.

## 2.2 Επιπολής φλεβικό δίκτυο

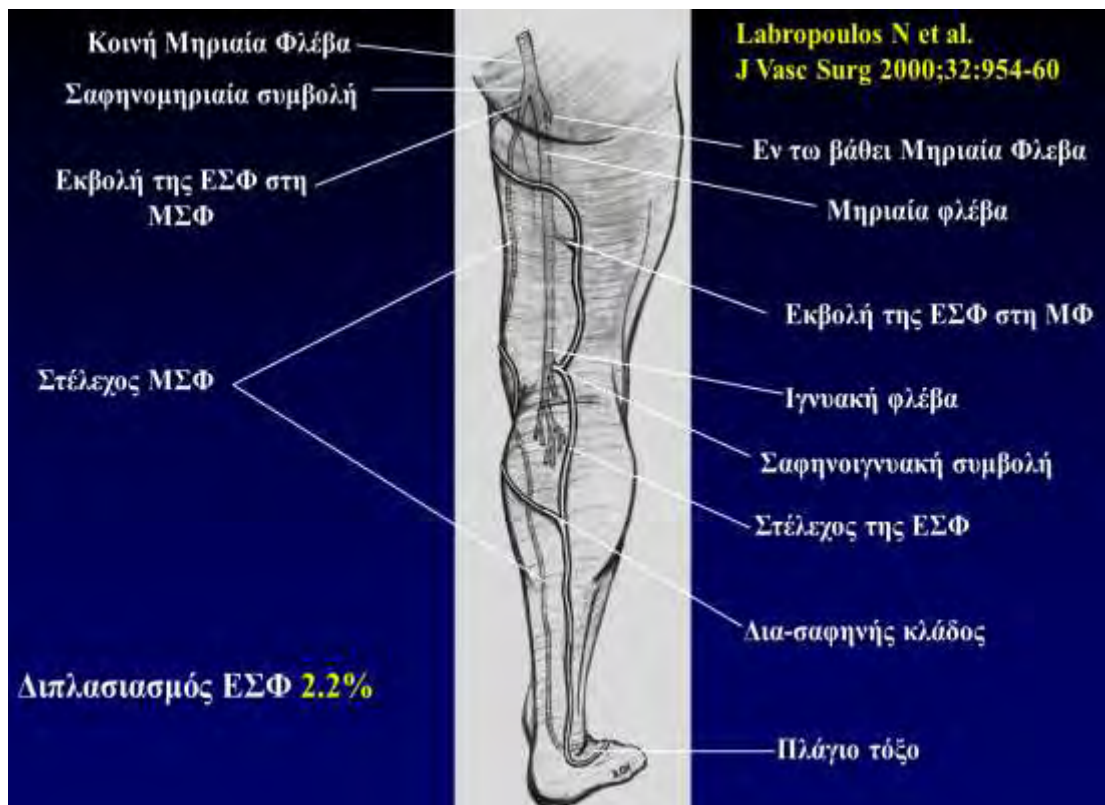
Το επιπολής φλεβικό δίκτυο αποτελείται από τις δικτυωτές φλέβες, τη μείζονα και την ελάσσονα σαφηνή φλέβα. Οι δικτυωτές φλέβες διατρέχουν παραλλήλως της

δερματικής επιφάνειας και ευρίσκονται μεταξύ της σαφηνούς περιτονίας και του χορίου απορρέοντας το δέρμα και τον υποδόριο ιστό του κάτω σκέλους. Οι φλέβες επικοινωνούν είτε με κλάδους της σαφηνούς ή με τω εν τω βάθει σύστημα μέσω διατιτροσών φλεβών. Η απευθείας επικοινωνία μεταξύ ανεπαρκών δικτυωτών φλεβών και του εν τω βάθει συστήματος έχει αναφερθεί στο 60% ασθενών με εκτεταμένες τηλεαγγειεκτασίες του μηρού<sup>62</sup>.

Η μείζονα σαφηνής φλέβα (ΜΣΦ) προέρχεται από το έσω τμήμα του ραχιαίου πελματικού φλεβικού δικτύου και ανέρχεται προσθίως του έσω σφυρού, διασταυρούμενη με την κνήμη στο ύψος της ένωσης του μέσου και άπω τριτημορίου της κνήμης για να συνεχίσει την πορεία της οπισθίως και εσωτερικώς του γόνατος. Η φλέβα εν συνεχεία ανέρχεται στο εσωτερικό τμήμα του μηρού διατρυπώντας την εν τω βάθει περιτονία συνενούμενη με τη μηριαία φλέβα 3 με 4 εκ. κάτωθεν και πλαγίως του ηβικού φύματος (εικ.1,2).



Εικ. 1 Πορεία της Μείζονος Σαφηνούς Φλέβας (ΜΣΦ) στο δεξιό κάτω σκέλος



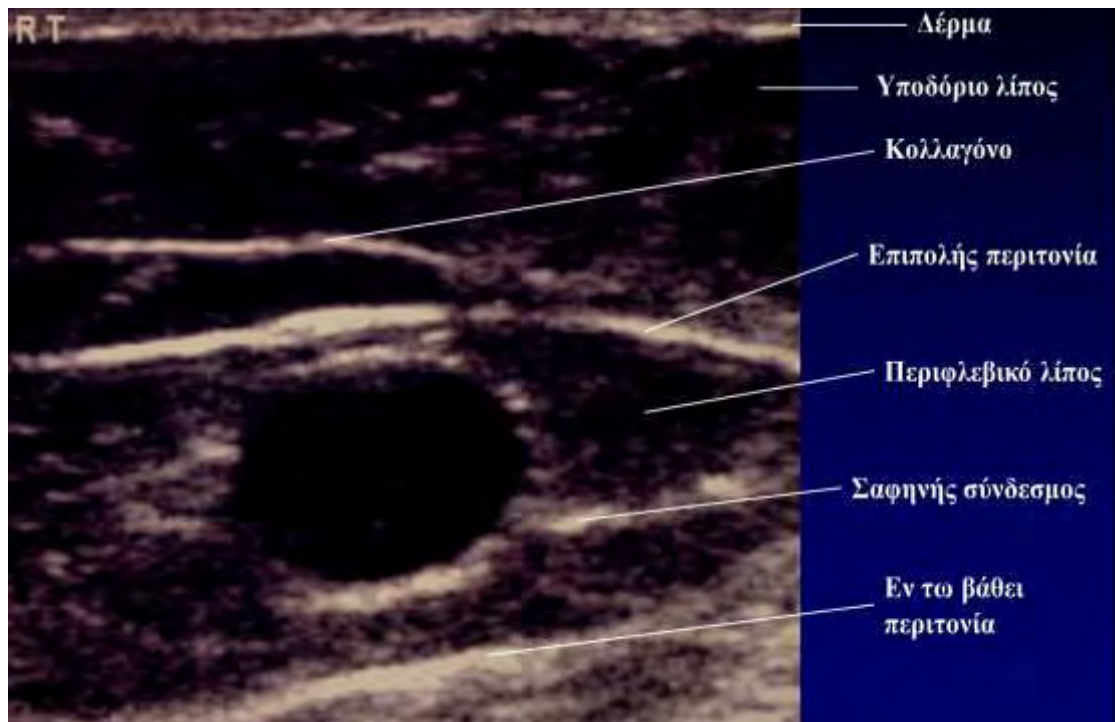
Εικ.2 Πορεία της Μείζονος Σαφηνούς Φλέβας (ΜΣΦ) και της Ελάσσονος Σαφηνούς Φλέβας (ΕΣΦ) στο δεξιό κάτω σκέλος (οπίσθια όψη)

Η ΜΣΦ απόκειται στη μυϊκή περιτονία και ευρίσκεται εντός του σαφηνούς διαμερίσματος. Το σαφηνές διαμέρισμα είναι μια υποδιαίρεση του επιπολής διαμερίσματος με επιπολής όριο τη σαφηνή περιτονία και εν τω βάθει τη μυϊκή περιτονία. Η υπερηχογραφική απεικόνιση του διαμερίσματος αυτού είναι χαρακτηριστική (εικ. 3). Η ΜΣΦ με τις αντίστοιχες αρτηρίες και νεύρα ευρίσκονται εντός του σαφηνούς διαμερίσματος ενώ οι κλάδοι της σαφηνούς, οι δικτυωτές και επικουρικές φλέβες ευρίσκονται εξωτερικώς αυτού. Διπλασιασμός της ΜΣΦ στο μηρό παρατηρείται στο 8% των περιπτώσεων ενώ στη γαστροκνήμια είναι πιο συχνός και παρατηρείται στο 25%. Η ΜΣΦ είναι επίσης δυνατόν να διατρυπήσει την επιπολής περιτονία στο ύψος του μέσου ή άπω μηρού αναλαμβάνοντας πιο επιφανειακή πορεία. Η έλλειψη στήριξης από την περιτονία στις περιπτώσεις αυτές έχει προταθεί ως πιθανή αιτία δημιουργίας φλεβικών κισμών<sup>63</sup>.

Υπάρχουν δύο κύριοι φλεβικοί κλάδοι της ΜΣΦ στη γαστροκνήμια. Ο εμπρόσθιος κλάδος και ο οπίσθιος φλεβικός κλάδος (Leonardo's), ο οποίος ξεκινά οπισθίως του έσω σφυρού και συνδέεται με τη ΜΣΦ στο ύψος του γόνατος. Το οπίσθιο φλεβικό τόξο απορρέει ένα δίκτυο φλεβών του έσω αστραγάλου και είναι επίσης σημαντικό λόγω του γεγονότος πως οι διατιτρώντες κλάδοι της οπίσθιας κνημιαίας φλέβας συνδέονται με αυτό το τόξο και όχι με το κύριο τμήμα της ΜΣΦ. Στο μηρό ο εμπρόσθιος και οπίσθιος επικουρικοί κλάδοι της ΜΣΦ ανέρχονται παραλλήλως της ΜΣΦ εξωτερικώς, όμως, της σαφηνούς περιτονίας. Η φλεβική απορροή του περινέου και του κατώτερου τμήματος του κοιλιακού τοιχώματος (μέσω της εξωτερικής επιπολής αιδοϊκής φλέβας, επιπολής περισπώμενης λαγονίου και των επιπολής επιγαστρικών φλεβών) συναντά τη ΜΣΦ εγγύς της σαφηνομηριαίας συμβολής.

Φλεβική βαλβίδα παρατηρείται στο 94 -100% των περιπτώσεων στη περιοχή της σαφηνομηριαίας συμβολής ενώ περίπου στο 80% υπάρχει τουλάχιστον μια βαλβίδα στην ένωση του τμήματος της έξω λαγονίου με την κοινή μηριαία άνωθεν της σαφηνομηριαίας συμβολής. Το κύριο στέλεχος της ΜΣΦ περιέχει τουλάχιστον 6 βαλβίδες.

Η Ελάσσονα Σαφηνής Φλέβα (ΕΣΦ) προέρχεται από το ραχιαίο πελματικό τόξο και ανέρχεται οπισθοπλαγίως του έξω σφυρού με κατάληξη την ιγνυακή φλέβα. Η ΕΣΦ διαθέτει 7-10 βαλβίδες. Περίπου στο 60% των περιπτώσεων ενώνεται με την ιγνυακή φλέβα εντός 8 εκ. από το γόνατο, στο 20% ενώνεται με τη ΜΣΦ μέσω πρόσθιων ή οπίσθιων κλάδων ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις συνδέεται με τη μηριαία, εν τω βάθει μηριαία ή έσω λαγόνιες φλέβες. Η κεφαλαία επέκταση της ΕΣΦ, που συχνά αναφέρεται ως φλέβα του Giacomini, ανέρχεται στο οπίσθιο τμήμα του μηρού και επικοινωνεί με τη ΜΣΦ μέσω της οπίσθιας περισπώμενης μηριαίας φλέβας. Η πλάγια τοξοειδής φλέβα αποτελεί κύριο κλάδο της ΕΣΦ και επικοινωνεί με την περνιαία φλέβα μέσω των πλαγίων διατιτρώντων κλάδων της γαστροκνημίας. Επίσης η ΕΣΦ επικοινωνεί επίσης με τους διατιτρώντες κλάδους του έσω αστραγάλου.



Εικ.3 Εγκάρσια διατομή της Μείζονος Σαφηνούς Φλέβας στο ύψος του μηρού

### 2.3 Εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο

Οι κύριες εν τω βάθει φλέβες του κάτω σκέλους ακολουθούν την πορεία των αντίστοιχων αρτηριών με την εξαίρεση της μηριαίας φλέβας. Υπάρχουν, ωστόσο σημαντικές φυσιολογικές παραλλαγές της φλεβικής ανατομίας με την κλασσική ανατομία να παρατηρείται ως και το ελάχιστο του 16% των σκελών.

Το εν τω βάθει σύστημα της γαστροκνημίας περιλαμβάνει την κνημιαία, την περνιαία, την υποκνημίδα και γαστροκνήμια φλέβα. Η πρόσθια κνημιαία, η οπίσθια κνημιαία και οι περνιαίες φλέβες συνοδεύουν τις αντίστοιχες αρτηρίες. Οι μυϊκοί φλεβώδεις κόλποι αποτελούν το κύριο αποχετευτικό σύστημα της μυϊκής αντλίας της γαστροκνημίας. Οι πελματικοί φλεβώδεις κόλποι επικοινωνούν με τη οπίσθια κνημιαία φλέβα στην εγγύς γαστροκνημία, ενώ το αντίστοιχο δίκτυο του

γαστροκνήμιου μυός συνενούνται και σχηματίζει το ζεύγος των γαστροκνήμιων φλεβών που αποχετεύει στην ιγνυακή φλέβα. Η ιγνυακή φλέβα σχηματίζεται από τη συνένωση των φλεβών της γαστροκνημίας. Η εν τω βάθει μηριαία φλέβα συνδέεται άμεσα με την ιγνυακή φλέβα στο 38% των περιπτώσεων ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις συνδέεται μέσω ενός διατιτρώντος κλάδου. Για την αποφυγή οιασδήποτε σύγχυσης με το επιπολής φλεβικό δίκτυο, ο όρος «επιπολής μηριαία φλέβα» έχει παύσει να χρησιμοποιείται. Η εν τω βάθει φλέβα που εκτείνεται από ιγνυακή ως την κοινή μηριαία φλέβα θα πρέπει να αναφέρεται ως μηριαία φλέβα.

## 2.4 Διατιτρώσες φλέβες

Μικρές ανατομικές σειρές έχουν περιγράψει κατά μέσο όρο 64 διατιτρώσες φλέβες μεταξύ του αστραγάλου και της βουβωνικής χώρας. Οι φλέβες αυτές είτε εκρέουν απευθείας στο αξονιαίο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο ή στους φλεβώδεις κόλπους της γαστροκνημίας και συνοδεύονται από αντίστοιχα αρτηριακά στελέχη. Παρά το μεγάλο και ποικίλο αριθμό τους, οι διατιτρώσες φλέβες είναι δυνατόν να κατηγοριοποιηθούν σε 4 ομάδες, του άκρου ποδός, της έσω και έξω γαστροκνημίας και του μηρού. Οι διατιτρώσες φλέβες του άκρου ποδός διαφέρουν αφού αποχετεύουν την αιματική ροή προς τις επιφανειακές φλέβες ενώ όλες οι υπόλοιπες ομάδες κατευθύνουν το αίμα προς τις εν τω βάθει φλέβες.

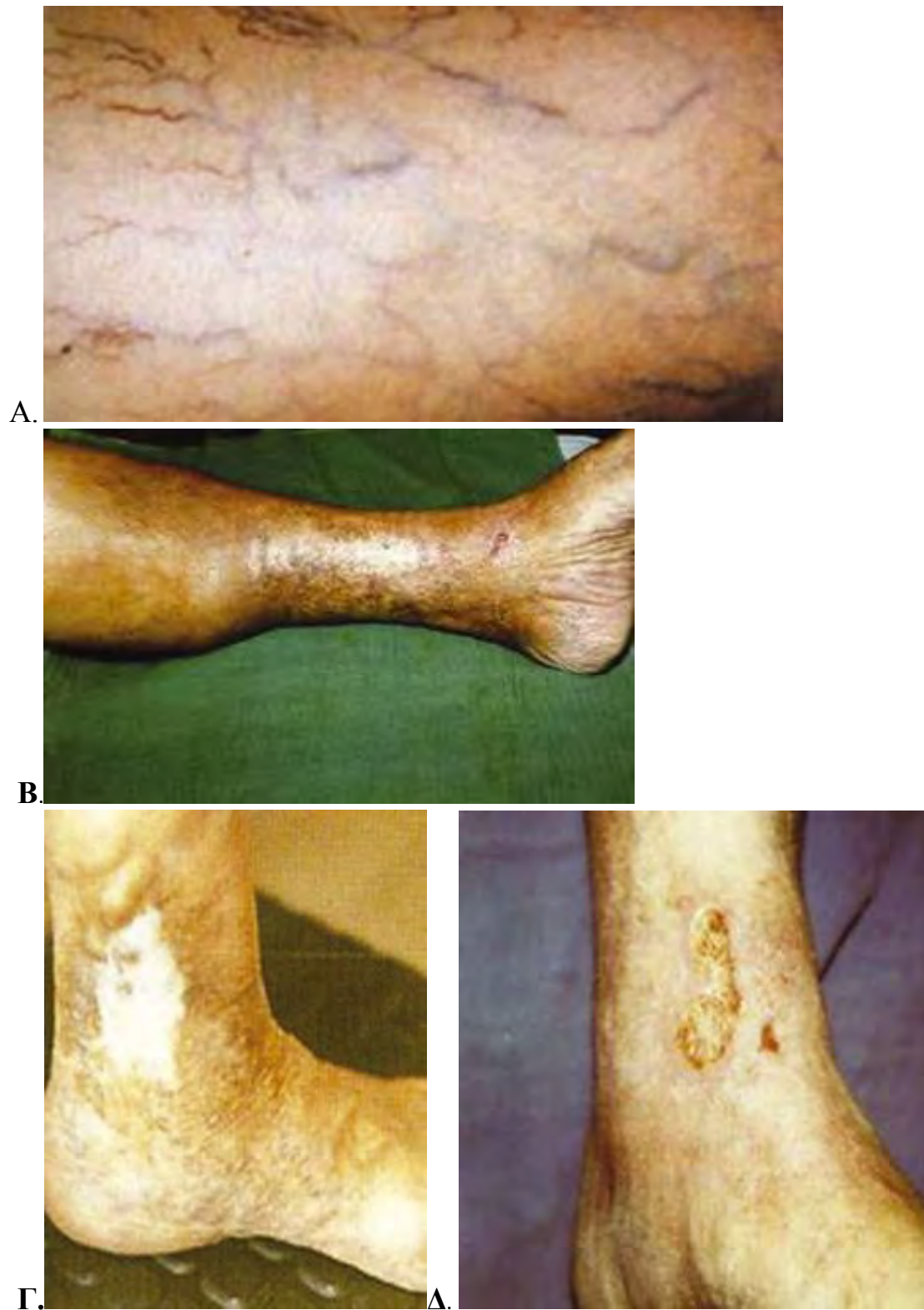


## 2.5 CEAP Ταξινόμηση

Το CEAP σύστημα ταξινόμησης αναπτύχθηκε υπό την εποπτεία του American Venous Forum προσφέροντας ένα σταθερό μηχανισμό διάγνωσης της φλεβικής νόσου με παράλληλη δυνατότητα σύγκρισης του βαθμού φλεβικής νόσου μεταξύ των πληθυσμών. Τα 4 βασικά τμήματα της CEAP ταξινόμησης περιλαμβάνουν i) την περιγραφή της τάξεως της κλινικής νόσου (C) με βάση αντικειμενικά ευρήματα, ii) την αιτιολογία (E), iii) την κατανομή παλινδρόμησης και απόφραξης και iv) την υποκείμενη παθοφυσιολογία (P) αναλόγως της συσχέτισης της με παλινδρόμηση ή απόφραξη

Συνοπτικά, η CEAP ταξινόμηση αναγνωρίζει 7 κατηγορίες κλινικής νόσου συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών σκελών (κατ. 0) και εκείνων με τηλεαγγειεκτασίες (κατ. 1), με φλεβικούς κισσούς (κατ. 2), οίδημα (κατ. 3), δερματικές αλλαγές χωρίς εξελκώσεις (κατ. 4), με ιαθέντα έλκη (κατ. 5) και ενεργά έλκη (κατ. 6) (εικ. 4). Η υποκείμενη αιτιολογία ορίζεται ως συγγενής, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Οι πρωτοπαθείς φλεβικές διαταραχές δεν συνδέονται με κάποιον αναγνωρισμένο μηχανισμό φλεβικής δυσλειτουργίας. Σε αντίθεση, οι δευτεροπαθείς φλεβικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα προηγούμενου συμβάμματος, συνήθως φλεβικής θρόμβωσης.

Στην πλήρη μορφή της η CEAP ταξινόμηση καταγράφει την ανατομική κατανομή της παλινδρόμησης και απόφραξης σε σύνολο 18 φλεβικών τμημάτων. Στην απλοποιημένη μορφή της τα ανατομικά σημεία της φλεβικής νόσου ταξινομούνται ως επιπολής (As), εν τω βάθει (Ad) ή διατιτρώντα (Ap).



Εικ 4. Α.Ευρυαγγείες και μικροί κίρσοι, Β. Λιποδερματοσκλήρυνση, Γ. Λευκή ατροφία, Δ. Φλεβικό έλκος (φωτογραφίες δημοσιευμένες στην Ελληνική Δερματοχειρουργική)

### 3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΚΙΡΣΩΝ

Οι μεταβολές του φλεβικού τοιχώματος είναι συχνότερες σε άτομα με ΧΦΑ. Το τοίχωμα των φλεβικών κίρσων παρουσιάζει μεταβολές της αρχιτεκτονικής του δομής που αφορούν και τους τρεις χιτώνες. Ο έσω χιτώνας παρουσιάζεται πεπαχυσμένος. Η πάχυνση μπορεί να είναι διάχυτη ή εστιακή. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου υπενδοθηλιακά<sup>64-66</sup>, στην εισροή λείων μυϊκών κυττάρων<sup>66</sup> και διαφόρων φλεγμονωδών παραγόντων<sup>67</sup>. Κάτω από τον έσω χιτώνα συχνά παρατηρείται αποδιοργάνωση των ελαστικών ινών με επιμήκυνση και ενίοτε διάσπαση<sup>68</sup>. Ο μέσος χιτώνας χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση συνδετικού ιστού και μεταβολές της μορφολογίας και διάταξης των μυϊκών κυττάρων<sup>69</sup>. Τα μυϊκά κύτταρα συχνά χάνουν το φυσιολογικό ατρακτοειδές σχήμα παρουσιάζοντας εκφυλιστικές αλλοιώσεις και ενδοκυττάρια κενοτόπια<sup>70</sup>. Η απόσταση μεταξύ των κυττάρων αυξάνεται λόγω της διήθησης του χιτώνα από συνδετικό ιστό. Παρατηρείται ακανόνιστη οργάνωση των ινών κολλαγόνου και διάσπαση του δικτύου ελαστίνης γύρω από τις μυϊκές δεσμίδες<sup>71</sup>. Ο έξω χιτώνας εμφανίζεται λεπτότερος με αυξημένη συγκέντρωση ινών κολλαγόνου, λείων μυϊκών κυττάρων, ινοβλαστών και μείωση του μεγέθους και της πυκνότητας των ελαστικών ινών<sup>68, 72</sup>.

Παρά την ύπαρξη ορισμένων μελετών που δείχνουν ότι η συγκέντρωση του κολλαγόνου είναι ελαττωμένη<sup>73</sup> και της ελαστίνης αμετάβλητη<sup>74</sup> το πλήθος των μελετών υποστηρίζουν το αντίθετο. Συγκεκριμένα οι κύριες μεταβολές συνίστανται σε αύξηση του κολλαγόνου<sup>65, 66, 69, 71, 75</sup>, μείωση της ελαστίνης<sup>72, 75, 76</sup> και κατά συνέπεια μείωση του λόγου ελαστίνης / κολλαγόνου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον

παρουσιάζει η μελέτη των Sansilvestri et al <sup>77</sup> στην οποία σημειώθηκε η αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου τύπου I και ταυτόχρονη μείωση του κολλαγόνου τύπου III σε καλλιέργεια λείων μυϊκών κυττάρων από το τοίχωμα φλεβικών κίρσων. Επειδή το κολλαγόνο τύπου I αποτελεί ισχυρό δομικό υλικό του φλεβικού τοιχώματος και το κολλαγόνο τύπου III συνεισφέρει στην ελαστική συμπεριφορά τα παραπάνω ευρήματα είναι δυνατόν να εξηγήσουν τις μορφολειτουργικές μεταβολές στη ΧΦΑ.

#### 4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΚΙΡΣΩΝ

Η παθογένεια της δημιουργίας φλεβικών κίρσων παραμένει ανεξακρίβωτη. Σειρά θεωριών έχει διατυπωθεί στην προσπάθεια εξήγησης του φαινομένου. Η ανεπάρκεια των φλεβικών βαλβίδων<sup>78</sup>, οι πρωτοπαθείς βλάβες του φλεβικού τοιχώματος<sup>79</sup>, ορμονικοί παράγοντες<sup>80</sup>, η ηλικία<sup>81</sup>, οι μεταβολές του συνδετικού ιστού, γενετικοί παράγοντες<sup>82</sup> και η αυξημένη ενζυματική δραστηριότητα<sup>83</sup> έχουν περιγραφεί ως πιθανές αιτίες.

Η φλεγμονώδης διήθηση, οι μεταβολές της κυτταρικής απόπτωσης και οι αλλαγές της έκφρασης και δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους στο φλεβικό τοίχωμα αποτελούν νέα ευρήματα .

#### 4.1 Φλεγμονώδης διήθηση του φλεβικού τοιχώματος

Πρόσφατες μελέτες αναγνωρίζουν το ρόλο της φλεγμονής στην δομική αναδιαμόρφωση των βαλβίδων και του φλεβικού τοιχώματος που τελικά οδηγούν σε βαλβιδική ανεπάρκεια και δημιουργία φλεβικών κισμών. Το φλεβικό τοίχωμα των κισμών και των βαλβίδων έχουν αυξημένη διήθηση από μαστοκύτταρα και μονοκύτταρα / μακροφάγα<sup>20, 67, 84</sup>. Τα μονοκύτταρα / μακροφάγα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του τοιχώματος επειδή απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και μεταλλοπρωτεϊνάσες. Επιπλέον ενισχύουν την έκφραση των κυτταρικών μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο<sup>21</sup> και μπορούν να προκαλέσουν φαινοτυπικές αλλαγές στα λεία μυϊκά κύτταρα<sup>22</sup>.

Τα μαστοκύτταρα συμβάλλουν στη δημιουργία της φλεγμονής μέσω της απελευθέρωσης αγγειοδραστικών ουσιών<sup>85</sup> και της δράσης τους ως ισχυρών ρυθμιστών της έκφρασης των ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης.<sup>86</sup> Στο τοίχωμα των φλεβικών κισμών τα μαστοκύτταρα παρουσιάζουν αύξηση των εκκριτικού τύπου κοκκίων, αποκοκκίωση και έχουν στενή σχέση τους με ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα<sup>87</sup>

#### 4.2 Ρόλος κυτταρικής απόπτωσης στη δημιουργία φλεβικών κισμών

Η απορρύθμιση της κυτταρικής απόπτωσης έχει ενοχοποιηθεί ως κύριος παθογενετικός παράγοντας σε σειρά παθήσεων που χαρακτηρίζονται από

ελαττωματικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και αλλαγές του κυτταρικού κύκλου. Ο Ascher et al<sup>76</sup> απέδειξε την παρουσία της απόπτωσης στο φλεβικό τοίχωμα και τη σημασία της για τη δομική ακεραιότητά του. Επιπλέον σημείωσε την αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης στο τοίχωμα των φλεβικών κισμών ιδιαίτερα στον έξω χιτώνα. Μείωση της απόπτωσης στο μέσο χιτώνα έχει επίσης αναφερθεί<sup>72</sup> Η αυξημένη ενδοπυρηνική συγκέντρωση της cyclin D<sub>1</sub> και η αντίστοιχα μειωμένη στο κυτταρόπλασμα είναι ενδεικτική της απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου στο φλεβικό τοίχωμα. Η άθροιση στο φλεβικό τοίχωμα δυσλειτουργικών κυττάρων με μεγαλύτερο χρόνο ζωής μπορεί πιθανά να οδηγήσει στη δημιουργία κισμών. Παρόλα αυτά, η αδυναμία διερεύνησης της σχέσης αιτίου αποτελέσματος μεταξύ της απόπτωσης και της παθογένειας των φλεβικών κισμών σε συνδυασμό με την ύπαρξη ερευνών που υποστηρίζουν την αύξηση της απόπτωσης στο φλεβικό τοίχωμα<sup>88, 89</sup> καθιστούν επιτακτική την ανάγκη περαιτέρω μελέτης των αποπτωτικών φαινομένων στο φλεβικό τοίχωμα.

#### 4.3 Ρόλος των μεταλλοπρωτεϊνών στη δημιουργία φλεβικών κισμών

Η αποδόμηση του διάμεσου ιστού ρυθμίζεται από πρωτεϊνάσες στις οποίες περιλαμβάνονται οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) μαζί με τους ενεργοποιητές και τους αναστολείς τους (TIMPs) . Πρόσφατη μελέτη έδειξε αύξηση του TIMP-1 και μείωση του MMP-2 προτείνοντας μια πιθανή εξήγηση για την αύξηση του διάμεσου ιστού στους φλεβικούς κισμούς<sup>90</sup> .

Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη του Woodside et al<sup>68</sup> στην οποία δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των επιπέδων των MMPs αλλά σημειώθηκαν διαφορές στην κατανομή τους ανάμεσα στο φυσιολογικό τοίχωμα και το τοίχωμα των φλεβικών κισών. Αύξηση της έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών έχει επίσης αναφερθεί σε φλεβικούς κισσούς που έχουν επιπλακεί από θρομβοφλεβίτιδα<sup>91</sup>. Η ύπαρξη των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων σχετικά με την ποσοτική και λειτουργική έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών σε συνδυασμό με το σημαντικό ρόλο τους στην αναδιαμόρφωση του διάμεσου ιστού και κατά συνέπεια στις μηχανικές ιδιότητες της φλέβας καθιστούν εμφανή την ανάγκη περαιτέρω μελέτης του ρόλου τους στο φλεβικό τοίχωμα.

## **ΙΙ.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 5.1 Πληθυσμός μελέτης

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς από τις αγγειολογικές και αγγειοχειρουργικές κλινικές του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, του Loyola University Medical Center, Chicago, Illinois, USA, του New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA και Hospital Procardiaco, Rio de Janeiro, RJ Brazil. Μελετήθηκαν συνολικά 740 διαδοχικοί ασθενείς που προσήλθαν στις αγγειολογικές κλινικές για τη διερεύνηση οξείας ή χρόνιας φλεβικής νόσου. Η αναθεωρημένη CEAP ταξινόμηση των χρόνιων φλεβικών διαταραχών χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση και βαθμολόγηση χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας.<sup>92</sup>

Ασθενείς με γνωστό ιστορικό τραύματος ή επεμβάσεων αγγειακών παρακάμψεων, παρασκευής φλεβικών μοσχευμάτων ή εισαγωγής φλεβικών καθετήρων ή καθετήρων διάλυσης στα κάτω μέλη απεκλείσθησαν από τη μελέτη. Ασθενείς ήδη εισηγμένοι σε νοσοκομειακή μονάδα επίσης απεκλείσθησαν λόγω της δυνητικής αδυναμίας ολοκλήρωσης του πρωτοκόλλου φλεβικής μελέτης που προϋποθέτει την ικανότητα του εξεταζόμενου να παραμείνει σε όρθια θέση .

Δύο ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση. Η ομάδα ελέγχου 1 περιλάμβανε ασθενείς που παραμπέφθηκαν στην αγγειολογική κλινική για φλεβική χαρτογράφηση προ επεμβάσεων παρακάμψεως. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν κανένα σημείο ή σύμπτωμα φλεβικής νόσου στα κάτω μέλη. Αυτό ελέγχθηκε με

κλινική εξέταση και duplex ultrasound (DU). Συνολικά 100 άτομα (200 κάτω μέλη) περιελήφθησαν στην ομάδα ελέγχου 1 με μέση ηλικία 64 ετών (εύρος, 41 -79). Η ομάδα ελέγχου 2 σχηματίστηκε από 25 υγιείς εθελοντές νεαρότερης ηλικίας χωρίς σημεία ή συμπτώματα χρόνιας φλεβικής νόσου. Υπήρχαν 14 άρρενες και 11 θήλεα με μέση ηλικία 24 ετών (εύρος, 19 – 28). Τέσσερις επιπλέον εθελοντές αποκλείστηκαν καθώς 3 εξ αυτών είχαν δικτυωτές ή κιρσοειδώς διευρυσμένες φλέβες ενώ ο εναπομείναντας εθελοντής είχε ιστορικό τραύματος του κάτω μέλους.

## 5.2 Μέθοδοι

Η μελέτη της ανατομίας και λειτουργίας των φλεβών του κάτω σκέλους πραγματοποιήθηκε με τη χρήση duplex υπερηχοτομογραφίας. Οι ορισμοί από τα consensus στην ανατομική περιγραφή, φλεβική λειτουργία και κλινική σταδιοποίηση χρησιμοποιήθηκαν<sup>92-94</sup>.

## 5.3 Duplex υπερηχοτομογραφική μελέτη

Η απεικόνιση των φλεβών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση γραμμικού μεταλλάκτη υψηλής συχνότητας. Η εξέταση του κάτω σκέλους έγινε με βάση τα αντίστοιχα πρωτόκολλα μελέτης από τα πρόσφατα consensus statements<sup>93, 94</sup>.

Το φλεβικό σύστημα ελέγχθηκε ως προς την ύπαρξη απόφραξης σε ύπτια θέση και παλινδρόμησης της αιματικής ροής σε όρθια θέση. Τα χαρακτηριστικά του φλεβικού τοιχώματος αξιολογήθηκαν σε αμφότερες των περιπτώσεων.

### 5.3.1 Αξιολόγηση της φλεβικής παλινδρόμησης

#### 5.3.1.1 Αξιολόγηση του επιπολής και εν τω βάθει φλεβικού δικτύου

Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε με σαρωτή έγχρωμης ροής που χρησιμοποιεί κεφαλή γραμμικής δέσμης πολλαπλής συχνότητας 4-7 MHz. Σε περίπτωση που οι εξεταζόμενες επιφανειακές φλέβες εντοπίζονταν εντός 1 cm στην περιοχή του υποδόριου λίπους χρησιμοποιήθηκε κεφαλή 10 MHz. Αντίθετα φλέβες εντοπιζόμενες σε περιοχή βαθύτερη των 6 cm αξιολογήθηκαν με κεφαλή 3MHz. Η σαφηνομηριαία συμβολή, η κοινή μηριαία και η απαρχή των μηριαίων φλεβών εξετάστησαν σε όρθια θέση. Η στήριξη του σωματικού βάρους πραγματοποιήθηκε στο αντίπλευρο σκέλος με ταυτόχρονη χαλάρωση και ελαφρά κάμψη του εξεταζόμενου σκέλους. Η επίδραση της δοκιμασίας Valsalva και της χειρωνακτικής συμπίεσης της γαστροκνημίας ή του μηρού και εν συνεχεία της απότομης άρσης της πίεσης σημειώθηκε. Ο χειρισμός της χειρωνακτικής συμπίεσης ήταν επαρκής για την ανάδειξη της φλεβικής παλινδρόμησης. Εν συνεχεία το μηροϊγνυακό τμήμα και οι φλέβες της γαστροκνημίας (οπίσθιες και πρόσθιες κνημιαίες, περνιαίες και γαστροκνήμιες φλέβες) εξετάστησαν σε καθιστή θέση με τον ασθενή αντιμέτωπο με τον εξεταστή και τον άκρο πόδα σε θέση ανάπαυσης σε κοντό κάθισμα. Στη θέση

αυτή πραγματοποιήθηκε συμπίεση της άπω γαστροκνημίας ή του άκρου ποδός. Οι θέσεις αυτές εξασφάλισαν τη μέγιστη πλήρωση των φλεβών ενώ ταυτόχρονα επέτρεψαν την εμφάνιση παλινδρόμησης με την άρση της συμπίεσης της γαστροκνημίας<sup>95</sup>. Συχνά απαιτήθηκε η περιστροφή των ασθενών με στόχο την ολοκληρωμένη εξέταση του φλεβικού δικτύου περιμετρικά του άκρου. Αυτό ήταν ιδιαίτερα σημαντικό για τις μη-σαφηνείς φλέβες οι οποίες είναι δυνατόν να εντοπίζονται σε πολλές διαφορετικές θέσεις<sup>96</sup>

Η μείζονα και η ελάσσονα σαφηνή φλέβες εξετάσθησαν καθόλο το μήκος τους με διαλείπουσα συμπίεση και αιφνίδια απελευθέρωση της γαστροκνημίας. Η μείζων σαφηνής φλέβα (ΜΣΦ) αναγνωρίστηκε εντός του σαφηνούς καναλιού, το οποίο σχηματίζεται από την επιτολής και τη μυϊκή περιτονία.<sup>97,98</sup> Αν η φλέβα εντοπιζόταν εκτός του σαφηνούς καναλιού, τότε δεν επρόκειτο για τη ΜΣΦ αλλά για την επικουρική σαφηνή ή κάποιο κλάδο της. Η ελάσσων σαφηνής φλέβα αναγνωρίστηκε εντός της τριγωνικής περιτονίας, η οποία αποτελείται από την εντωβάθει περιτονία και τις περιτονίες της έσω και έξω κεφαλής του γαστροκνημίου μυός<sup>99</sup>. Συμπίεση του ποδός πραγματοποιήθηκε όταν εξετάσθησαν τα άπω μέρη της φλέβας. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισε παλινδρόμηση στη ΜΣΦ και στους κλάδους της<sup>100</sup>. Από τους κλάδους η πρόσθια και οπίσθια τοξοειδής φλέβες στη γαστροκνημία και η πρόσθια και μέση επικουρική φλέβες εμφανίζονται συχνότερα ανεπαρκείς<sup>101</sup>.

Η απεικόνιση εγχρώμου ροής χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τον εντοπισμό της αρτηρίας (κόκκινο) και εν συνεχεία των παρακείμενων φλεβών. Η έγχρωμη απεικόνιση της φλέβας είναι διαφορετική (μπλε) από εκείνη της αρτηρίας δείχνοντας πως κατά τη συμπίεση η ροή εντός της φλέβας είναι αντιθέτου

διευθύνσεως από εκείνη της αρτηρίας. Απουσία χρώματος κατά την άρση της πίεσης υποδήλωνε την απουσία παλινδρόμησης και κατά συνέπεια την ύπαρξη επαρκών βαλβίδων. Αντίθετα η εμφάνιση κόκκινου χρώματος στη φλέβα κατά την άρση της συμπίεσης υποδήλωνε την ύπαρξη παλινδρόμησης. Η παλινδρόμηση πιστοποιήθηκε με την καταγραφή της Doppler κυματομορφής. Η ύπαρξη παλινδρόμησης στην εξεταζόμενη φλέβα πιστοποιήθηκε όταν η διάρκεια της ανάστροφης ροής ήταν  $> 0,5 \text{ sec}$ . Παλινδρόμηση μικρότερης διάρκειας εθεωρείτο φυσιολογική όπως π.χ. στην περίπτωση καταγραφής ανάστροφης ροής αμέσως προ της σύγκλισης των βαλβίδων<sup>102, 103</sup> Στις επιπολής φλέβες, στην εν τω βάθει μηριαία και εν τω βάθει γαστροκνήμιες φλέβες η χρονική διάρκεια για τον ορισμό της παλινδρόμησης ήταν 500ms ενώ στις διατιτρώσες 350ms και στην κοινή μηριαία, μηριαία και ιγνυακή φλέβα 1000ms<sup>104</sup>.

Η παλινδρόμηση διακρίθηκε σε τμηματική και πολυτμηματική. Η παλινδρόμηση θεωρήθηκε τμηματική όταν περιοριζόταν σε μεμονωμένο φλεβικό τμήμα π.χ. στην ιγνυακή φλέβα και σε πολυτμηματική όταν εντοπιζόταν σε περισσότερα του ενός φλεβικά τμήματα π.χ στην ιγνυακή και την κοινή μηριαία φλέβα<sup>105</sup>.

Ανατομικές παραλλαγές του επιπολής και εν τω βάθει φλεβικού δικτύου αποτελούν συχνό εύρημα. Η ιγνυακή φλέβα είναι διπλή στο 40% των σκελών με συχνή εντόπιση της παθολογίας σε μια από τις δυο φλέβες. Διπλασιασμός παρατηρείται επίσης στη μηριαία φλέβα στο 25-30% των σκελών αλλά σπάνια στην ΜΣΦ και τη ΕΣΦ (<2%). Τριπλασιασμός είναι δυνατόν να παρατηρηθεί στην ιγνυακή και μηριαία φλέβα (<3%). Υποπλασία και απλασία των σαφηνών φλεβών είναι

συχνή και ειδικά στο τμήμα της ΜΣΦ από τον κατώτερο μηρό έως το άνω μέρος της γαστροκνημίας.<sup>106</sup>

### 5.3.1.2 Αξιολόγηση διατιτρωσών φλεβών

Εγκάρσιες και λοξές (πλάγιες) σαρώσεις χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των διατιτρωσών φλεβών επειδή ο επιμήκης άξονας τους απαντάται σε αυτά τα επίπεδα. Μια φλέβα αναγνωριζόταν ως διατιτρώσα μόνο όταν διατρυπούσε την εν τω βάθει περιτονία. Η περιτονία γίνεται εύκολα εμφανής λόγω της κολλαγονικής της σύστασης και κατά συνέπεια εμφανίζεται φωτεινή στην απεικόνιση. Η ακεραιότητα των βαλβίδων καθορίσθηκε από την αύξηση της ροής του αίματος με την άπω συμπίεση του σκέλους. Παλινδρόμηση ή προς τα έξω ροή σε αυτές τις φλέβες παρατηρείται μόνο σε συνδυασμό με παλινδρόμηση του επιπολής και εν τω βάθει φλεβικού δικτύου. Σε ορισμένες διατιτρώσες φλέβες είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ροή διπλής διεύθυνσεως. Ο καθορισμός της παλινδρόμησης έγινε αποκλειστικά με την αξιολόγηση της αιματικής ροής από το εν τω βάθει στο επιπολής φλεβικό δίκτυο.

Η εξέταση ξεκίνησε από τον έσω σφυρό ακολουθώντας την απεικόνιση της εγκάρσιας διατομής του οπίσθιου τόξου και της ΜΣΦ προς τα πάνω μέχρι την περιοχή του γόνατος. Το πρόσθιο τόξο ελέγχθηκε μόνο όταν εμφάνιζε κισώδη διάταση. Το κύριο στέλεχος της ΜΣΦ απεικονίσθη από την περιοχή του γόνατος ως το άνω τμήμα του μηρού. Η πρόσθια και η οπίσθια-εσω επικουρική φλέβες καθώς

και άλλοι μηριαίοι κλάδοι ακολουθήθηκαν για διατιτρώσες μόνο όταν ήταν κισώδεις. Η ΕΣΦ σαρώθηκε από τον έξω σφυρό μέχρι την είσοδο της στην ιγνυακή φλέβα ενώ επιπλέον σαρώθηκε οι έσω και έξω κισώδεις κλάδοι της. Κάθε περιοχή με κισώδεις φλέβες ή άθροιση φλεβών απεικονίσθη για την ανεύρεση διατιτρούντων φλεβών στη συγκεκριμένη περιοχή. Οι άνωθεν του γόνατος διατιτρώσες φλέβες διακρίθηκαν σε άνω, μέσες και κάτω μηριαίες. Οι φλέβες στο κάτωθεν του γόνατος τμήμα διακρίθηκαν σε άνω, μέσου και κάτω τριτημορίου του γαστροκνημίου τμήματος της ΜΣΦ και της ΕΣΦ.<sup>105</sup>

### 5.3.1.3 Αξιολόγηση φλεβών έλκους

Ως φλέβες της εξελκωμένης περιοχής ορίσθησαν ως εκείνες που περνούν διαμέσου του έλκους ή εντός 2 cm από την περιφέρεια του έλκους. Σε έλκη εντοπιζόμενα στον έσω σφυρό οι αντίστοιχες φλέβες ήταν η ΜΣΦ, το οπίσθιο τόξο, η οπίσθια κνημιαία και οι περνιαίες φλέβες. Σε έλκη που εντοπίζονται στον έξω σφυρό οι φλέβες ήταν η ΕΣΦ με τους κλάδους της και οι περνιαίες φλέβες. Αντίστοιχα σε έλκη της πρόσθιας επιφάνειας του ποδός οι φλέβες ήταν το πρόσθιο τόξο της ΜΣΦ και οι πρόσθιες κνημιαίες φλέβες. Οι σχετιζόμενες διατιτρώσες φλέβες προσδιορίστηκαν επίσης με αυτή την τεχνική. Οι φλέβες αυτές απεικονίστηκαν με την παρακάτω αποστειρωμένη τεχνική<sup>107, 108</sup>. Ολόκληρη η επιφάνεια του έλκους καλύπτεται με αποστειρωμένο διαπερατό χειρουργικό επίθεμα ή εναλλακτικά η κεφαλή καλύπτεται με αποστειρωμένο χειρουργικό γάντι γεμάτο με υπερηχογραφικό gel. Η τεχνική αυτή επιτρέπει την άριστη μετάδοση της υπερηχοτομογραφικής δέσμης και

προστατεύει το έλκος από βακτηριακή επιμόλυνση. Η παλινδρόμηση στις φλέβες αυτές καθορίσθηκε με συμπίεση και αιφνίδια απελευθέρωση του άκρου ποδός.

### 5.3.2 Αξιολόγηση Χρόνιας Φλεβικής Απόφραξης

#### Duplex Υπερηχοτομογραφία

Η Duplex Υπερηχοτομογραφία (DU) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της φλεβικής εισροής και εκροής. Οι φλέβες εξετάσθηκαν για την ύπαρξη οξείας και χρόνιας θρόμβωσης με τον ασθενή σε ανάστροφη θέση Trendelenburg. Η χρόνια θρόμβωση χαρακτηρίζεται από πλήρη ή μερική απόφραξη του αυλού. Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μείωση του μεγέθους του αυλού και πάχυνση των τοιχωμάτων. Σε ασθενείς με μερική σπραγγοποίηση παρατηρούνται κανάλια ροής και συνήθως παρουσιάζουν παλινδρόμηση. Πέριξ της αποφραχθείσας περιοχής είναι πιθανό να παρατηρηθούν παράπλευρες φλέβες ανάλογα με τη βαρύτητα της απόφραξης. Οι ενδοαυλικές αντηχήσεις είναι συνήθως φωτεινές λόγω της αναδιοργάνωσης του θρόμβου σε ινώδη ιστό. Η DU δύναται να αναγνωρίσει την ύπαρξη ροής και να καθορίσει τα χαρακτηριστικά της στις διάφορες φλέβες αλλά δεν μπορεί να καθορίσει τις αιμοδυναμική σημαντικότητα της απόφραξης. Επιπλέον περιορισμό αποτελεί η απεικόνιση πολλαπλών περιοχών και παράπλευρων κυκλοφοριών σε ένα υπερηχογραφικό πεδίο απεικόνισης. Για το λόγο αυτό άλλες



μέθοδοι όπως η φλεβογραφία και η Μαγνητική Υπερηχοτομογραφική Φλεβογραφία είναι απαραίτητες όταν σχεδιάζεται επεμβατική θεραπεία.

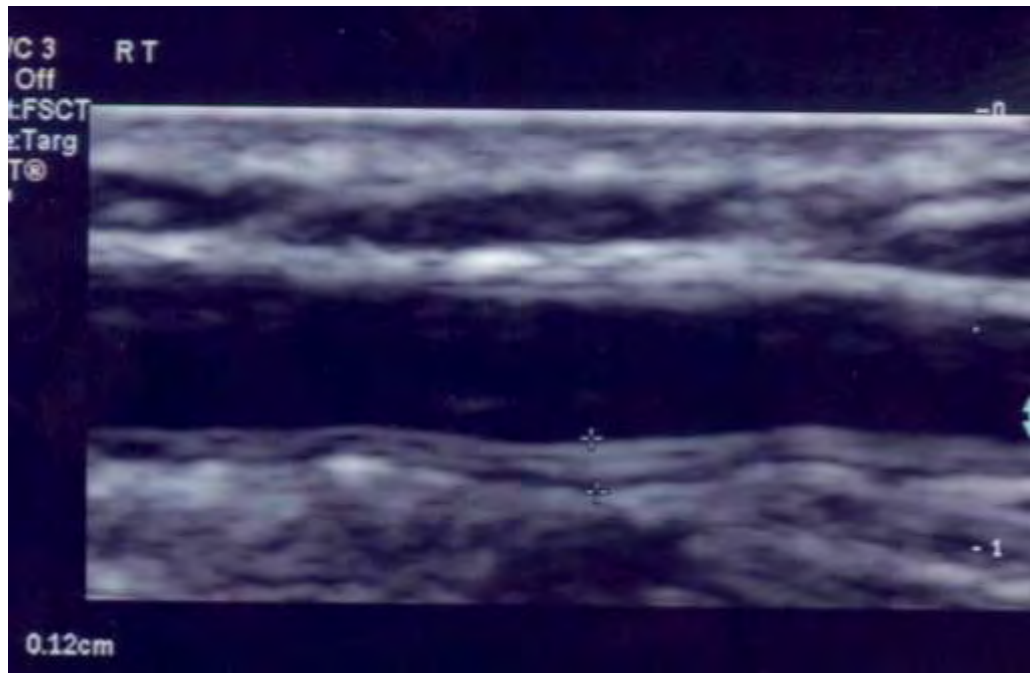
### 5.3.3 Χαρακτηριστικά του φλεβικού τοιχώματος

Κατά την απεικόνιση τα χαρακτηριστικά του φλεβικού τοιχώματος καταγράφησαν.

Το φλεβικό τοίχωμα περιγράφει ως φυσιολογικό, πεπαχυσμένο, ινωτικό, ασβεστοποιημένο με ομαλή ή ανώμαλη ενδαυλική επιφάνεια.

Το φυσιολογικό φλεβικό τοίχωμα έχει ομαλή ενδαυλική επιφάνεια, μετρίως φωτεινή διεπιφάνεια αίματος/τοιχώματος, σκοτεινότερη περιοχή μεταξύ της διεπιφάνειας αίματος/τοιχώματος και του έξω χιτώνα και πολύ φωτεινό εξωτερικό στρώμα (έξω χιτώνας).

Η απόσταση μεταξύ της διεπιφάνειας αίματος/τοιχώματος και της αρχής του έξω χιτώνα αντιπροσωπεύει τον έσω και το μέσο χιτώνα και μετρήθηκε όπως και στις αρτηρίες ως πάχος έσω-μέσου χιτώνα (IMT) (εικ.5).



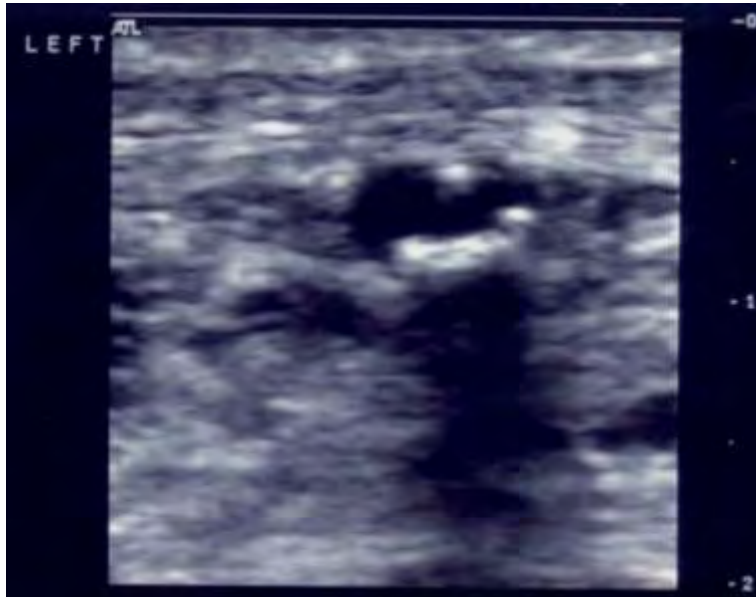
Εικ.5 Σημαντικού βαθμού πάχυνση του οπίσθιου τοιχώματος της ελάσσονος σαφηνούς φλέβας του δεξιού κάτω σκέλους ασθενούς που προσήλθε με οίδημα και ήπιο άλγος σε όρθια θέση. Το πάχος έσω-μέσου χιτώνα μετρήθηκε 1.2mm. Το πρόσθιο τοίχωμα παρουσιάζεται επίσης πεπαχυσμένο με ανώμαλη ενδαυλική επιφάνεια και αυξημένη ηχογένεια χαρακτηριστικά φλεβοσκλήρυνσης. Οι τοιχωματικές αυτές μεταβολές αποτελούν πιθανότατα μεταθρομβωτικές αλλοιώσεις αφού ο ασθενής είχε υπερηχογραφικά πιστοποιημένη θρόμβωση στην ίδια περιοχή.

Η ενδαυλική επιφάνεια χαρακτηρίστηκε ως ομαλή ή ανώμαλη. Κατεγράφη ως ανώμαλη όταν μάζες προβάλλουσες στον αυλό προκαλούσαν την άνιση εμφάνιση της διεπιφάνειας αίματος/τοιχώματος.

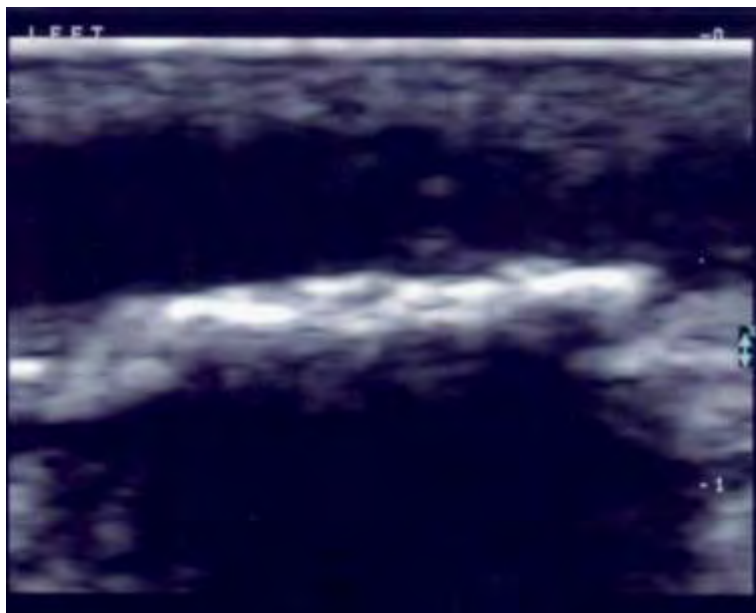
### 5.3.3.1 Ορισμός ίνωσης και ασβεστοποίησης

Η ίνωση ανιχνεύθηκε από την αυξημένη ηχογένεια του IMT επί απουσία ακουστικής σκιάς. Η πάχυνση του τοιχώματος αποτέλεσε πρόσθετο στοιχείο για την εναπόθεση ινώδους ιστού. Παραταύτα η ίνωση του τοιχώματος ήταν δυνατόν να διαπιστωθεί παρούσα παρά την απουσία πάχυνσης του τοιχώματος. Η ασβεστοποίηση του

τοιχώματος ανιχνεύθηκε από το αυξημένο ηχογενές πρότυπο του φλεβικού τοιχώματος και την τυπική ακουστική σκιά πίσω από την εναπόθεση του ασβεστίου (εικ. 6,7)



Εικ. 6 Ασβεστοποίηση του τοιχώματος της ελάσσονος σαφηνούς φλέβας του αριστερού κάτω σκέλους σε ασθενή που προσήλθε με άλγος στην περιοχή της γαστροκνημίας



Εικ 7 Ασβεστοποίηση του οπίσθιου τοιχώματος της μείζονος σαφηνούς φλέβας στην περιοχή της αριστερής γαστροκνημίας ασθενούς που προσήλθε με πρόσφατης έναρξης άλγους εντοπιζόμενο στην άνω οπίσθια και έσω περιοχή της γαστροκνημίας. Αυξημένη τοιχωματική ηχογένεια με ύπαρξη ακουστικής σκιάς. Απουσία υπερηχογραφικών ευρημάτων θρόμβωσης. Απουσία ιστορικού τραύματος ή θρόμβωσης.

### 5.3.3.2 Χαρακτηριστικά του φλεβικού αυλού

Τα χαρακτηριστικά του αυλού αξιολογήθηκαν με τις ακόλουθες υπερηχογραφικές ρυθμίσεις. Το B-Mode ρυθμίστηκε ώστε να εμφανίζει τον αυλό ανηχογενή με την εστίαση στο άπω τοίχωμα. Αυτό επιτεύχθη με την προσαρμογή του overall gain και του time gain compensation. Το τελευταίο ήταν ισοδύναμο καθόλο το μήκος του αυλού, μειωμένο άνωθεν του εγγύς τοιχώματος και αυξημένο κάτωθεν του άπω τοιχώματος ώστε να αντirroπήσει την εξασθένηση την οποία υπόκειται η υπερηχογραφική δέσμη με την αύξηση του βάθους. Το color box ρυθμίστηκε στην καλύτερη δυνατή γωνία με μικρό μέγεθος ώστε να επιτρέπει το βέλτιστο frame rate. Το pulse repetition frequency (PRF) κρατήθηκε σε επίπεδα <1500 Hz και αυξήθηκε σε στενωτικές περιοχές ώστε να επιτρέπεται η απεικόνιση της ροής αποκλειστικά εντός του αυλού ροής χωρίς να υπόκεινται κορεσμό το τοίχωμα και οι παρακείμενοι ιστοί.

Ενδοαυλικές δομές στο B-mode και ελλείμματα πλήρωσης στη χρωματική απεικόνιση αξιολογήθηκαν αναφορικά με την κατανομή, την έκταση και την ηχογένεια τους. Ο αυλός θεωρήθηκε φυσιολογικός όταν ήταν ανηχογενής χωρίς παλινδρόμηση. Ενδοαυλικά ιστικά υπολείμματα, παλαιοί θρόμβοι με πλήρη ή μερική απόφραξη, κανάλια ροής και πάχυνση του τοιχώματος θεωρήθηκαν παθολογικά ευρήματα.

## 5.4 Ενδοτικότητα φλεβικού τοιχώματος

Η ενδοτικότητα του φλεβικού τοιχώματος υπολογίστηκε με βάση την αλλαγή της διαμέτρου της φλέβας σε διαφορετικές τιμές συμπίεσης εγγύς του σημείου μέτρησης. Ο ασθενής τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση με το εξεταζόμενο σκέλος πάνω από το επίπεδο της καρδιάς. Στη θέση αυτή η φλέβα είχε την ελάχιστη διάμετρο. Αεροθάλαμος τοποθετήθηκε στο κατώτερο τμήμα του μηρού. Μετά τον προσδιορισμό της διαμέτρου που χρησιμοποιήθηκε ως τιμή αναφοράς η πίεση του αεροθαλάμου αυξανόταν κατά 10mmHg μέχρι την επίτευξη plateau στις τιμές της διαμέτρου. Έγινε γραφική ανάλυση της σχέσης των διαφορετικών τιμών της εφαρμοζόμενης πίεσης με τις αλλαγές της διαμέτρου της φλέβας. Η ενδοτικότητα του φλεβικού τοιχώματος υπολογίστηκε από τον ακόλουθο τύπο:  $C = \text{strain} / \Delta P$ . Το πάχος και η ηχογένεια του τοιχώματος συσχετίσθησαν με την ευενδοτότητα του τοιχώματος.

## 5.5 Παθολογοανατομική εξέταση

Τα προς ιστολογική εξέταση φλεβικά δείγματα συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια επεμβάσεων σε ασθενείς με ΧΦΑ και κατά την απομόνωση φλεβών για τη χρήση τους ως μοσχεύματα σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Εγκάρσιες τομές ανά εκατοστό μήκους διενεργήθηκαν σε κάθε εγχειρητικό παρασκεύασμα (ξεχωριστά για τα παρασκευάσματα με ενδείξεις άνω μέσο και

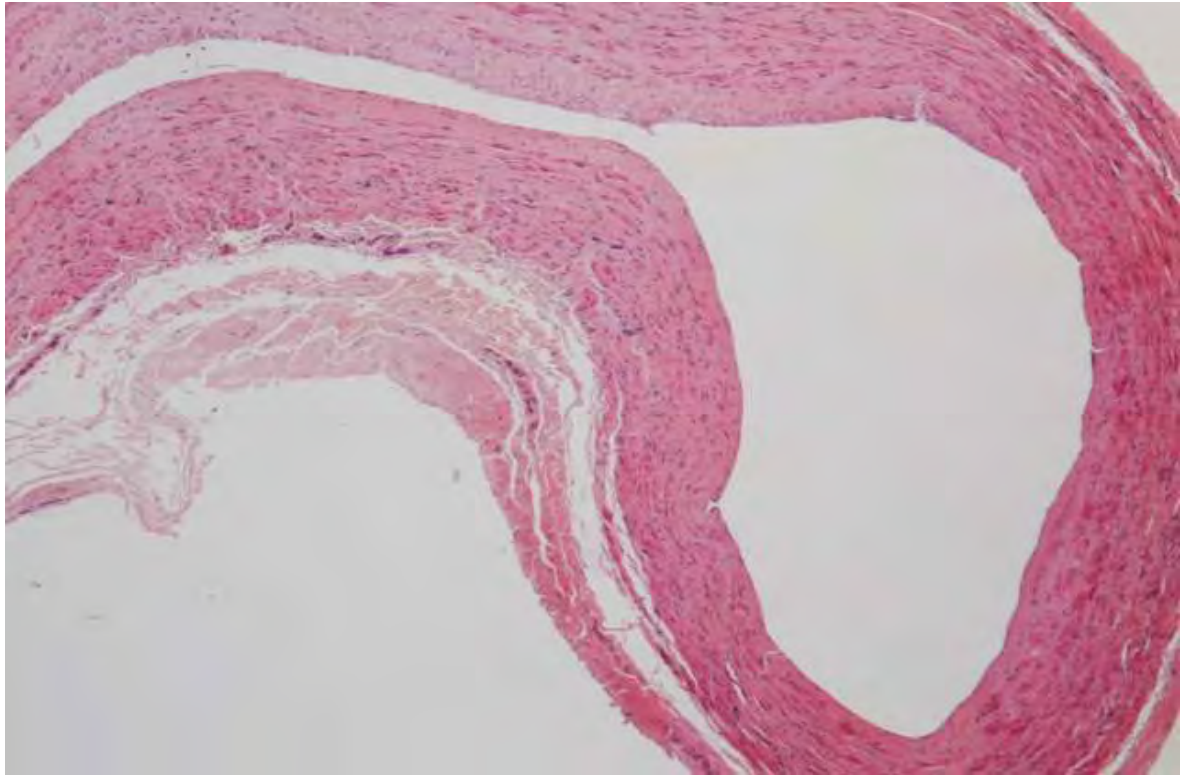
κάτω). Με αυτό τον τρόπο εγκλείστηκε εξολοκλήρου σε κύβους παραφίνης το σύνολο των αγγείων της μελέτης.

Ιστολογικές τομές από όλο το μήκος των αγγείων εχρώσθησαν με τη χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης και επιλεγμένες τομές με αντιπροσωπευτικές αλλοιώσεις εχρώσθησαν με τις ιστοχημικές χρώσεις Van Gieson και Masson και εξετάστηκαν στο οπτικό μικροσκόπιο.

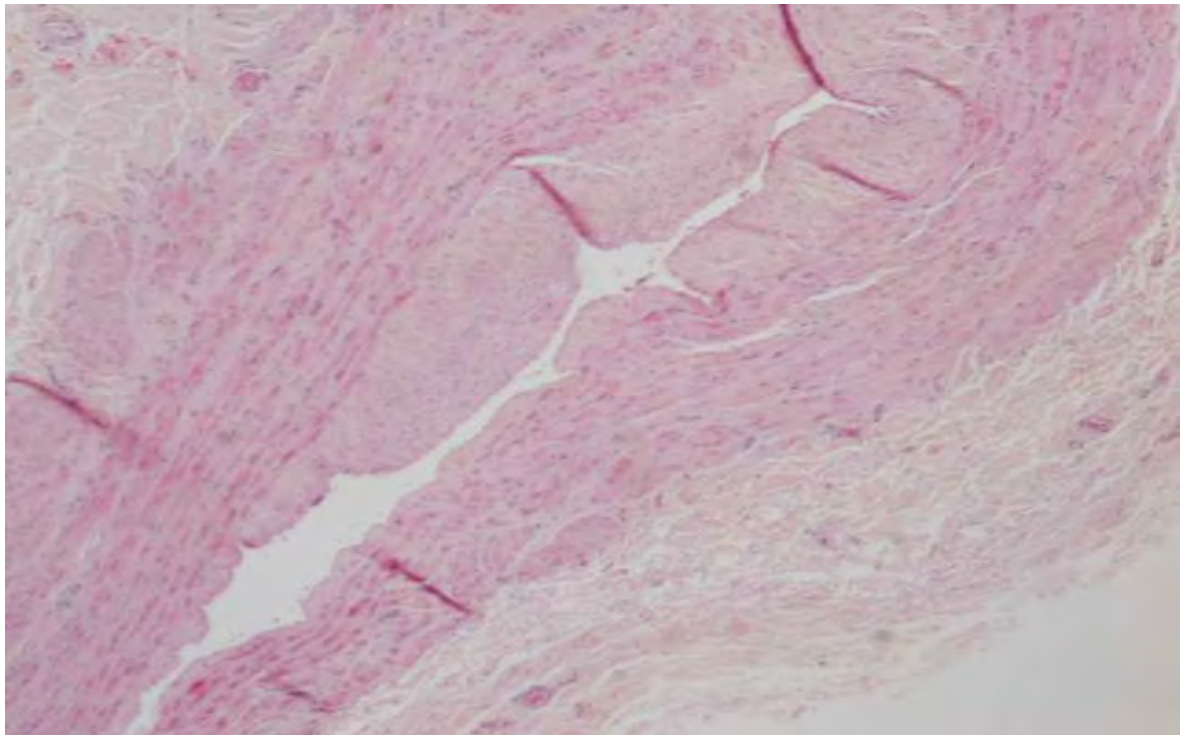
Οι αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν ταξινομήθηκαν σε τρεις ιστολογικούς βαθμούς (grade1, grade 2, grade 3) ανάλογα με το εκατοστιαίο ποσοστό της ενδοαυλικής επιφάνειας διατομής που καταλάμβαναν και ανάλογα με την κυτταρική σύνθεση της παθολογικής αλλοίωσης (Πίνακας 1). Ως grade 0 θεωρήθηκε η πλήρης απουσία οποιασδήποτε από τις αλλοιώσεις που αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Βαθμονόμηση ιστολογικών αλλοιώσεων

Περιγραφή		Ποσοστό στένωσης
<b>Ηπίου βαθμού βλάβες του έσω χιτώνα (grade 1)</b>		
Διάβρωση έσω χιτώνα	Επιφανειακές βλάβες: διάβρωση, οίδημα, αιμορραγία	Απουσία στένωσης
Πάχυνση έσω χιτώνα	Άθροιση λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών επί απουσίας ίνωσης. Απουσία φλεγμονής	<25%
<b>Μετρίου βαθμού βλάβες (grade 2)</b>		
Παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα	Οζώδους μορφολογίας ή συγκεντρικές βλάβες πλούσιες σε λεία μυϊκά κύτταρα με ευρήματα ίνωσης. Οι βλάβες είναι δυνατόν να εμφανίζουν αιμορραγία. Με ή χωρίς φλεγμονή. Απουσία μακροφάγων ή λιπιδίων.	25-50%
<b>Σοβαρού βαθμού βλάβες (grade 3)</b>		
Ινωτικές βλάβες	Οζίδια ή πλάκες πλούσιες σε κολλαγόνο με σημαντική ενδαυλική στένωση. Περιοχές φλεγμονής και ινικής είναι δυνατόν να εμπεριέχονται (απουσία μακροφάγων ή λιπιδίων). Υπερπλασία του μέσου χιτώνα είναι δυνατόν να παρατηρηθεί.	>50%
Θρομβωτικές βλάβες	Θρόμβωση, αιμορραγία, φλεγμονή (απουσία μακροφάγων ή λιπιδίων), νεοαγγείωση. Υπερπλασία του μέσου χιτώνα είναι δυνατόν να παρατηρηθεί.	Απόφραξη

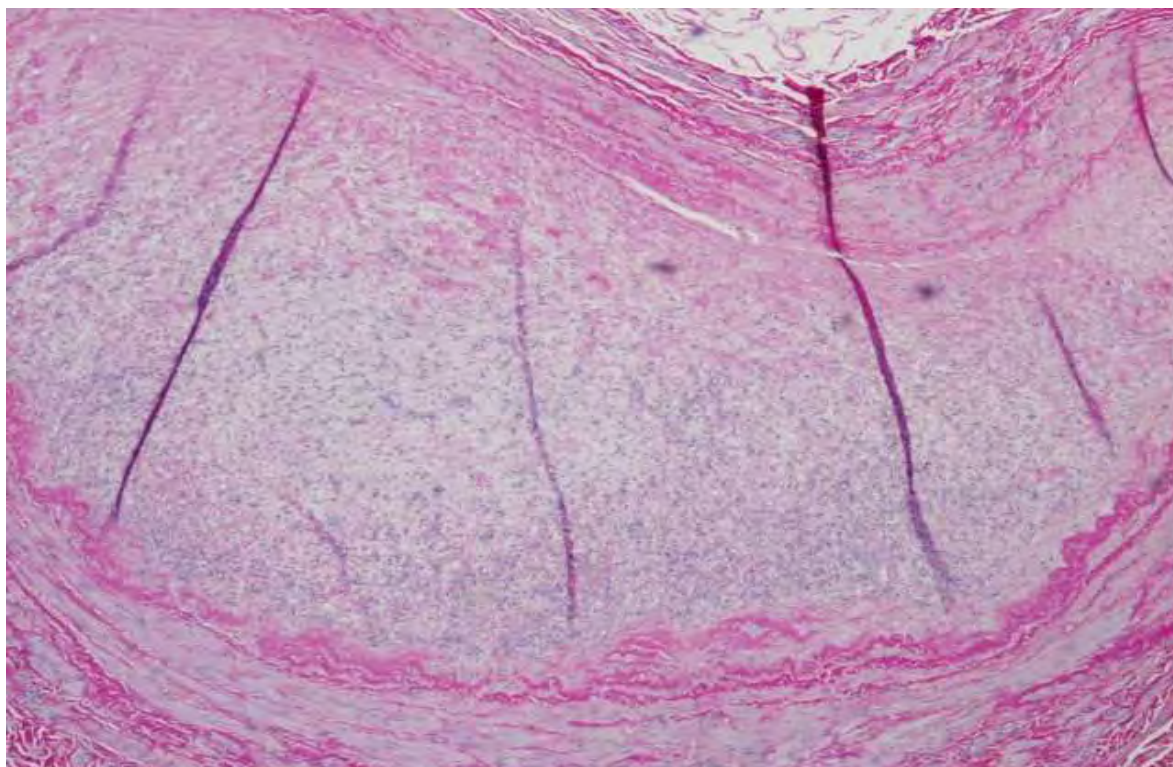


Εικ. 8 Ήπιου βαθμού αλλοιώσεις (grade 1)



Εικ. 9 Μέτριου βαθμού αλλοιώσεις (grade 2)





Εικ. 10 Σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις ( grade 3)

## 5.6 Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των ομάδων ελέγχου εξετάστησαν με μεθόδους περιγραφικής επιδημιολογίας. Οι διαφορές των αναλογιών αξιολογήθηκαν αρχικά με το  $\chi^2$  test και τη μέθοδο Bonferroni επί ευρέσεως στατιστικής σημαντικών συσχετίσεων ώστε να υπερκερασθεί το ενδεχόμενο ψευδοπιθανοτήτων. Διόρθωση κατά Yate's χρησιμοποιήθηκε σε περίπτωση μικρού δείγματος και το Fischer exact test σε περιπτώσεις όπου η αναμενόμενη τιμή σε οποιαδήποτε από τα κελιά του πίνακα ήταν μικρότερη από 5. Για μετρήσεις συνεχών δεδομένων το normality test εφαρμόσθηκε. Εάν η στατιστική

κατανομή ήταν φυσιολογική χρησιμοποιήθηκε το test ANOVA. Σε μη κανονική κατανομή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ανάλογα το Mann-Whitney ή το Wilcoxon signed rank test.

## **6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **6.1 Περιγραφή ασθενών και επιπολασμός**

Συνολικά 740 διαδοχικοί ασθενείς (302 άρρενες : 438 θήλεα) που προσήλθαν για διερεύνηση οξείας ή χρόνιας φλεβικής νόσου συμπεριλήφθησαν στη μελετώμενη ομάδα. Η μέση ηλικία ήταν 49 έτη (εύρος 18 – 84). Συνολικά 458 δεξιά και 542 αριστερά κάτω μέλη εξετάστηκαν με τη μέθοδο της duplex υπερηχοτομογραφίας. Η ταξινόμηση των εξεταζόμενων κάτω μελών με βάση την ύπαρξη χρόνιας φλεβικής νόσου ή φλεβικής θρόμβωσης συνοψίζεται στον πίνακα 2. Ως ομάδα ελέγχου 1 χρησιμοποιήθηκαν άτομα που προσήλθαν προς φλεβική χαρτογράφηση προ επεμβάσεων παράκαμψης χωρίς κανένα σημείο ή σύμπτωμα φλεβικής νόσου των κάτω μελών ενώ ως ομάδα ελέγχου 2 υγιείς εθελοντές νεαρότερης ηλικίας χωρίς σημεία ή συμπτώματα φλεβικής παθολογίας. Το μέγεθος και κατανομή κατά φύλο, ηλικία και εξεταζόμενα μέλη του πληθυσμού μελέτης και των ομάδων ελέγχου συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 2: Ταξινόμηση των εξεταζόμενων μελών της ομάδας μελέτης με βάση την ύπαρξη χρόνιας φλεβικής νόσου ή φλεβικής θρόμβωσης

CEAP	n	%	ΧΦΝ (%)		ΦΘ (%)	
0	86	8.6	3	0.49	83	21.45
1	64	6.4	35	5.71	29	7.5
2	334	33.4	271	44.2	63	16.28
3	317	31.7	126	20.56	191	49.35
4	128	12.8	113	18.44	15	3.87
5	26	2.6	22	3.59	4	1.03
6	45	4.5	43	7.01	2	0.52
Σύνολο	1000	100	613	100	387	100

ΧΦΝ, Χρόνια Φλεβική Νόσος; ΦΘ, Φλεβική Θρόμβωση

Πίνακας 3: Μέγεθος και κατανομή κατά φύλο, ηλικία και εξεταζόμενα μέλη του πληθυσμού μελέτης και ομάδων ελέγχου.

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ (ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΗ ΟΜΑΔΑ) (N = 740)	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ 1 (N = 100)	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ 2 (N = 25)
Άρρενες	302	62	14
Θήλεα	438	38	11
Μέση ηλικία (εύρος)	49 (18 – 84)	64 (41 – 79)	24 (19 -28)
Σκέλη	1000	200	50
Δεξιά	458	100	25
Αριστερά	542	100	25

Στη μελετώμενη ομάδα από το σύνολο των 1000 σκελών ανευρέθησαν 21 σκέλη με αυξημένη ηχογένεια του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) (συχνότητα 2.1%). Από τα 21 αυτά μέλη, 8 ανήκαν σε άρρενες και 13 σε θήλεα. Επιπλέον 15 μέλη (6 άρρενες) παρουσίασαν ασβεστοποίηση του φλεβικού τοιχώματος ενώ πάχυνση του τοιχώματος παρατηρήθηκε σε 61 επιπρόσθετα μέλη (24 άρρενες). Ο επιπολασμός της φλεβοσκλήρυνσης όταν λαμβάνετο υπόψιν μόνο η αυξημένη ηχογένεια του έσω-μέσου χιτώνα και η ασβεστοποίηση του τοιχώματος ήταν 3.6% ενώ όταν προστίθετο και η πάχυνση του φλεβικού τοιχώματος ανήρχετο στο 9.7%.

## 6.2 Χαρακτηριστικά ομάδων ελέγχου και εντόπιση φλεβοσκλήρυνσης

Υπήρξαν 9 κάτω μέλη με αλλοιώσεις του φλεβικού τοιχώματος στην ομάδα ελέγχου 1 (4.5%). Κανένα από τα μέλη που μελετήθηκαν στην ομάδα ελέγχου 2 δεν παρουσίασε φλεβοσκληρυντικές αλλοιώσεις. Ο επιπολασμός της φλεβοσκλήρυνσης ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερος στη μελετώμενη ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου 1 ( $P = 0.019$ ) και 2 ( $P = 0.011$ ).

Οι σκληρυντικές περιοχές εντοπίζονταν συχνότερα στην ελάσσονα σαφηνή φλέβα (ΕΣΦ) (14). Φλεβοσκληρυντικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν στο σύνολο του επιπολής φλεβικού δικτυού περιλαμβάνοντας τη μείζονα σαφηνή (3) , επικουρική σαφηνή (2) , μη σαφηνείς φλέβες (1) καθώς και σε διατιτρώσες φλέβες (1). Η κατανομή των φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων κατά εντόπιση στο φλεβικό δίκτυο και η σύγκριση με τα ανάλογα ευρήματα στις ομάδες ελέγχου παρουσιάζονται στον

πίνακα 4. Το μέσο μήκος των φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων ήταν 2 εκ. με εύρος διακύμανσης από 1 έως 7 εκ.

Πίνακας 4 Κατανομή φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων στη μελετώμενη ομάδα και ομάδα ελέγχου

ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ			
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	Αυξημένη ηχογένεια πάχους έσω – μέσου χιτώνα	Ασβεστοποίηση	Πάχυνση φλεβικού τοιχώματος*
ΜΣΦ	3	2	16
ΕΣΦ	14	9	29
Επικουρική Σαφηνής	2	2	6
Διατιτρώσεις	1	1	7
Μη Σαφηνείς	1	1	3
Σύνολο	21	15	61

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ 1†			
ΜΣΦ	1	0	2
ΕΣΦ	2	1	3

ΜΣΦ, Μείζονα σαφηνής φλέβα; ΕΣΦ, Ελάσσονα σαφηνής φλέβα

\*Ασθενείς με αυξημένη ηχογένεια ή ασβεστοποίηση συχνά παρουσίαζαν και πάχυνση του φλεβικού τοιχώματος αλλά δεν προσμετρήθηκαν με τα μέλη που παρουσίαζαν μόνο πάχυνση του τοιχώματος

†Τοιχωματικές αλλοιώσεις, θρόμβωση παλινδρόμηση δεν ανευρέθησαν στην ομάδα ελέγχου 2

Επιμέρους στόχο της μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της σχέσης της φλεβοσκλήρυνσης με τη χρόνια φλεβική ανεπάρκεια ή την ύπαρξη φλεβικής θρόμβωσης. Από την υπερηχογραφική μελέτη προέκυψε πως από τα μέλη της μελετώμενης ομάδας 8 παρουσίαζαν παλινδρόμηση στις περιοχές με αυξημένη ηχογένεια ή ασβεστοποίηση ενώ 6 μέλη είχαν πιθανή θρόμβωση (4 από τα μέλη

αυτά παρουσίαζαν επίσης παλινδρόμηση) (πίνακας 5). Στην ομάδα ελέγχου 1 παλινδρόμηση σε περιοχές αυξημένης ηχογένεια ή ασβεστοποίησης παρατηρήθηκαν σε 3 μέλη. Στη μελετώμενη ομάδα εκ του συνόλου των 61 μελών με πάχυνση του φλεβικού τοιχώματος 38 παρουσίαζαν παλινδρόμηση στην προσβληθείσα περιοχή ενώ 14 επιπλέον μέλη παρουσίαζαν παλινδρόμηση σε παρακείμενα φλεβικά τμήματα. Τα υπόλοιπα 9 μέλη δεν είχαν κανένα εύρημα φλεβικής παλινδρόμησης.

Πίνακας 5: Κατανομή φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων κατά την παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης η θρόμβωσης

ΕΝΤΟΠΙΣΗ	Αυξημένη ηχογένεια πάχους ΕΜΧ	Ασβεστοποίηση	Παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης	Παρουσία φλεβικής απόφραξης
ΜΣΦ	3	2	2	1
ΕΣΦ	14	9	4	4
Επικουρική Σαφηνής	2	2	1	1
Διατιτρώσεις	1	1	1	0
Μη Σαφηνείς	1	1	0	0
Σύνολο	21	15	8	6

ΕΜΧ, Έσω – μέσος χιτώνας

ΜΣΦ, Μείζονα σαφηνής φλέβα; ΕΣΦ, Ελάσσονα σαφηνής φλέβα

Η συχνότητα της σκλήρυνσης του φλεβικού τοιχώματος των κάτω μελών είναι σχετικά χαμηλή χωρίς στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δυο φύλα.

Φλεβοσκληρυντικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν τόσο σε νεαρά όσο και μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου 1 ήταν στατιστικώς

σημαντικά γηραιότερα ( $P < 0.0001$ ) σε σύγκριση με την ομάδα μελέτης ενώ αντίστοιχα τα άτομα της ομάδας ελέγχου 2 ήταν σημαντικώς νεότερα ( $P < 0.0001$ ). Η μέση ηλικία των ασθενών με φλεβοσκληρυντικές αλλοιώσεις (57 έτη) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από τη μέση ηλικία της μελετώμενης ομάδας ( $P < 0.0001$ ). Στην ομάδα ελέγχου 1 η μέση ηλικία των ατόμων με φλεβοσκλήρυνση (67 έτη) ήταν συγκρίσιμη με το μέσο όρο ηλικίας του συνόλου της ομάδας ( $P = 0.2$ ). Αναφορικά με την εντόπιση των αλλοιώσεων περιοχές της ΕΣΦ φαίνεται να προσβάλλονται συχνότερα. Τέλος, σκλήρυνση του φλεβικού τοιχώματος είναι δυνατόν να παρατηρηθεί επί απουσίας παλινδρόμησης ή θρόμβωσης.

### 6.3 Παθολογοανατομική εξέταση

Τα προς ιστολογική εξέταση φλεβικά δείγματα συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια επεμβάσεων σε ασθενείς με ΧΦΑ. Τα χειρουργικά παρασκευάσματα της αφαιρεθείσας μείζονος σαφηνούς φλέβας απεστάλησαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο με την ένδειξη άνω, μέσο και κάτω τριτημόριο. Εγκάρσιες τομές ανά εκατοστό μήκους διενεργήθηκαν. Το σύνολο των αγγείων της μελέτης εγκλείσθηκε σε κύβους παραφίνης.

Τα ιστολογικά παρασκευάσματα εχρώσθησαν με τη χρώση Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης ενώ επιλεγμένες τομές εχρώσθησαν με τις ιστοχημικές χρώσεις Van Gieson και Masson. Η μελέτη των παρασκευασμάτων πραγματοποιήθηκε με το οπτικό μικροσκόπιο.

Οι παρατηρηθείσες αλλοιώσεις ταξινομηθήκαν σε 3 ιστολογικούς βαθμούς (πιν. 1).

Τα φλεβικά παρασκευάσματα 20 (13 δεξιά: 7 αριστερά) συνολικά ασθενών μελετήθηκαν. Συνολικά 60 τριτημόρια της ΜΣΦ βαθμονομήθηκαν με βάση τις παρατηρούμενες ιστολογικές αλλοιώσεις (πίνακας 6)

Πίνακας 6 Ιστολογική βαθμονόμηση φλεβικών παρασκευασμάτων και αντιστοίχιση με υπερηχογραφικά ευρήματα

	ΜΕΛΟΣ		ΑΝΩ		ΜΕΣΟ		ΚΑΤΩ	
		Ιστολ.	US	Ιστολ.	US	Ιστολ.	US	
#1	Δ	1	Π, Ι	2	Π, Ι	2	Π	
#2	Α	1	Φ	1	Ι	2	Φ	
#3	Δ	1	Π	1	Π, Ι	2	Π	
#4	Α	1	Ι	1	Ι	1	Ι	
#5	Δ	1	Π, Ι	1	Π, Ι	2	Π, Ι	
#6	Α	1	Ι	2	Ι	1	Ι	
#7	Δ	1	Π	1	Π, Ι	3	Π, Ι	
#8	Δ	1	Π, Ι	2	Ι	3	Π	
#9	Δ	2	Π, Ι	2	Π, Ι	2	Π	
#10	Δ	1	Ι	1	Ι	3	Ι	
#11	Α	1	Ι	2	Ι	2	Ι	
#12	Δ	1	Ι	2	Ι	3	Ι	
#13	Α	1	Ι	1	Ι	2	Ι	
#14	Δ	0	Ι	1	Ι	3	Ι	
#15	Α	1	Ι	2	Φ	2	Ι	
#16	Δ	2	Φ	2	Φ	2	Φ	
#17	Α	1	Φ	2	Φ	2	Φ	
#18	Δ	2	Ι	2	Ι	3	Ι	
#19	Δ	2	Ι	2	Ι	3	Ι	
#20	Δ	1	Π	1	Π	2	Π	



Φ: φυσιολογικό, Π: πεπαχυσμένο, Ι: ινωτικό  
Δ: δεξιό, Α: αριστερό  
Ιστολ.: ιστολογική βαθμονόμηση, US: υπερηχογραφική ταξινόμηση

Οι σημαντικότερου βαθμού αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν ως επί το πλείστον στο κατώτερο τριτημόριο των φλεβικών παρασκευασμάτων. Επτά εκ του συνόλου των 20 ασθενών (35%) παρουσίασαν σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις (grade 3) ενώ οι υπόλοιποι είχαν αλλοιώσεις grade 2 σε κάποιο από τα εξετασθέντα τμήματα. Εκ του συνόλου των μελετηθέντων αγγείων το άνω τριτημόριου ενός μόνου ασθενούς (#13) κρίθηκε ιστολογικά ως φυσιολογικό. Η συντριπτική πλειοψηφία των παρασκευασμάτων παρουσίασε κάποιον βαθμό ιστολογικής αλλοίωσης. Αυτό συνάδει με προηγούμενες παρατηρήσεις πως αν και οι κίρσοειδείς φλέβες μπορεί να εμφανίζονται κλινικά ή υπερηχογραφικά ως εστιακά παθολογικές, οι ιστολογικές μεταβολές προσβάλλουν συνήθως το σύνολο του αγγείου. Περαιτέρω παρατηρήθηκε ανομοιόμορφη κατανομή της πάχυνσης του τοιχώματος με σημαντικά «παχύτερα» και «λεπτότερα» τμήματα. Σημαντική είναι η παρατήρηση πως τα «λεπτότερα» τμήματα των φλεβών είναι σημαντικώς παχύτερα από τη φυσιολογική φλέβα.

#### 6.4 Λειτουργική μελέτη ενδοτικότητας του φλεβικού τοιχώματος

Συνολικά 20 ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΧΦΑ εξετάσθησαν. Ο κάθε ασθενής αρχικά τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση με το εξεταζόμενο σκέλος πάνω από το επίπεδο της καρδιάς. Στη θέση αυτή η φλέβα η ελάχιστη διάμετρος της φλέβας μετρήθηκε. Η πίεση του αεροθαλάμου, που τοποθετήθηκε στο προσβεβλημένο

σκέλος, αυξανόταν κατά 10mmHg μέχρι την επίτευξη plateau στις τιμές της διαμέτρου. Οι διάμετροι μετρήθηκαν σε κάθε αύξηση της πίεσης. Η ενδοτικότητα του φλεβικού τοιχώματος υπολογίστηκε με βάση τον ακόλουθο τύπο:  $C = \text{strain} / \Delta P$ . Το πάχος και η ιστολογική βαθμονόμηση του τοιχώματος συσχετίσθησαν με την ευενδοτότητα του τοιχώματος.

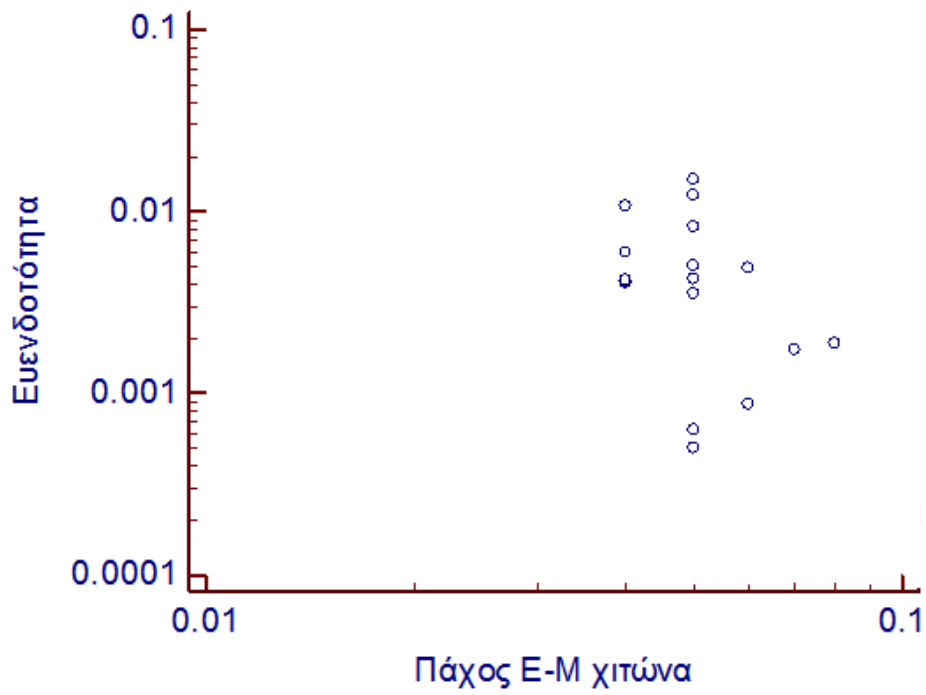
	ΜΕΛΟΣ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ	ΜΕΓΙΣΤΟ ΠΑΧΟΣ ΕΜΧ (cm)	ΕΥΕΝΔΟΤΟΤΗΤΑ (cm x mmHg <sup>-1</sup> )
#1	Δ	2	0.06	0.00087
#2	A	2	0.05	0.00833
#3	Δ	2	0.07	0.00176
#4	A	1	0.06	0.0082
#5	Δ	2	0.05	0.00317
#6	A	2	0.04	0.006
#7	Δ	3	0.04	0.01077
#8	Δ	3	0.04	0.00405
#9	Δ	2	0.04	0.00417
#10	Δ	3	0.04	0.00423
#11	A	2	0.05	0.01507
#12	Δ	3	0.05	0.00357
#13	A	2	0.07	0.00175

#14	Δ	3	0.06	0.00491
#15	A	2	0.05	0.0005
#16	Δ	2	0.05	0.00429
#17	A	2	0.05	0.0124
#18	Δ	3	0.05	0.00507
#19	Δ	3	0.05	0.00063
#20	Δ	2	0.08	0.0019

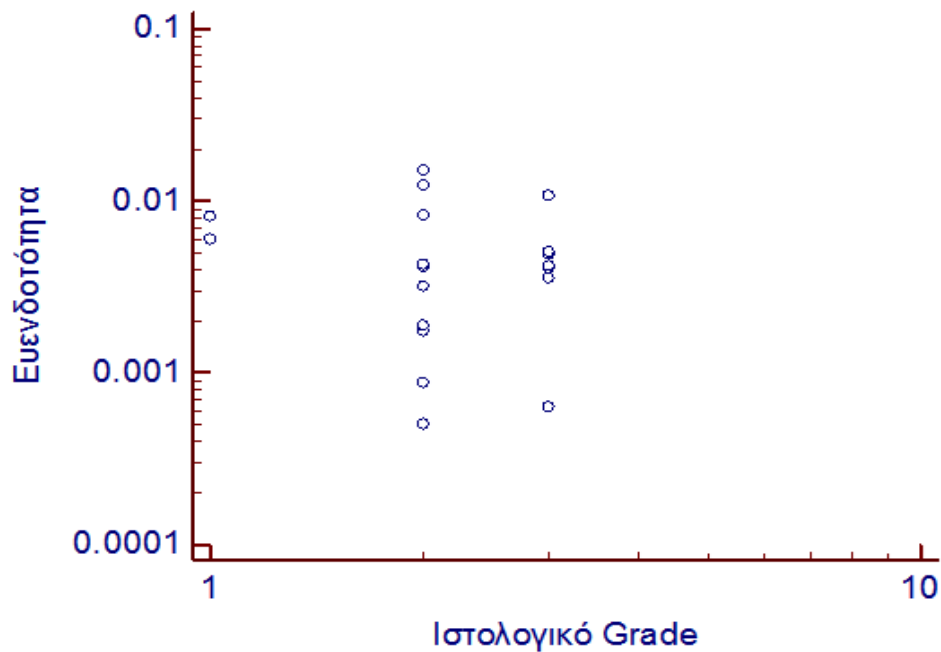
Δ, Δεξιό ; A, Αριστερό  
EMX, Έσω – μέσος χιτώνας

Παρατηρήθηκε απουσία συσχέτισης μεταξύ του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα ( $r = -0.3423$ ,  $p=0.13$ ) καθώς και του ιστολογικού grade ( $r = -0.1388$ ,  $p=0.58$ ) με την ευενδοτότητα του φλεβικού τοιχώματος. Παρά το γεγονός ότι το εύρημα αυτό αρχικά μπορεί να θεωρηθεί πως αντίκειται στη υπόθεση ότι η εναπόθεση κολλαγονικού ιστού στο φλεβικό τοίχωμα επηρεάζει αρνητικά την ευενδοτότητά του θα πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή. Μία από τις αδυναμίες της μελέτης μας είναι η απουσία λειτουργικής δοκιμασίας σε άτομα με φυσιολογικό φλεβικό τοίχωμα ως ομάδα ελέγχου. Με μια τέτοια σύγκριση θα μπορούσαμε πιθανά να εξάγουμε συμπεράσματα για τη επίδραση των τοιχωματικών αλλοιώσεων στην ενδοτικότητα του φλεβικού τοιχώματος. Στη λειτουργική όμως μελέτη μας και παρά την αρχική πρόβλεψη, συμπεριλήφθηκαν άτομα με προχωρημένο βαθμό φλεβικής νόσου ώστε η ομάδα αυτή να παρουσιάζεται σχετικά ομοιογενής ως προς τη συμπεριφορά του

φλεβικού τοιχώματος αποκλείοντας την αντίχνευση συσχετίσεων των μικρών ιστολογικών διαφορών των με την ευενδοτότητα του τοιχώματος.



Σχήμα 1. Γραφική αναπαράσταση της σχέσεως του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα και της ευενδοτότητας του φλεβικού τοιχώματος



Σχήμα 2. Γραφική αναπαράσταση της σχέσεως της ιστολογικής βαθμονόμησης και της ευενδοτότητας του φλεβικού τοιχώματος

## 6.5 Συζήτηση

Η φλεβοσκλήρυνση αποτελεί μια σχετικώς σπάνια παθολογική οντότητα του φλεβικού τοιχώματος. Από την αρχική περιγραφή της περίπου 3 αιώνες πριν έως και σήμερα έχει συγκεντρώσει περιορισμένο ερευνητικό ενδιαφέρον. Η ακριβής αιτία των σκληρυντικών αλλαγών του φλεβικού τοιχώματος παραμένει άγνωστη. Η παρατεταμένη φλεβική υπέρταση σε νοσολογικές οντότητες όπως η καρδιακή ανεπάρκεια έχει προταθεί ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός. Ινωτικές μεταβολές του φλεβικού τοιχώματος παρατηρούνται επίσης σε ασθενείς με φλεβικούς κισσούς. Η ευενδοτότητα του φλεβικού τοιχώματος μειώνεται επί παρουσίας σκληρυντικών αλλοιώσεων.

Η εξέλιξη της υπερηχογραφικής τεχνολογίας με την ανάπτυξη μεταλλακτών υψηλής ανάλυσης επιτρέπει την ενδελεχή μελέτη του τοιχώματος των επιφανειακών φλεβών. Η υπερηχογραφική αξιολόγηση της ποιότητας του τοιχώματος φλεβικών μοσχευμάτων που προορίζονται προς χρήση σε επεμβάσεις στεφανιαίας ή άλλων αγγειακών παρακάμψεων είναι εξαιρετικά σημαντική. Η διαπίστωση της παρουσίας σκληρυντικών αλλοιώσεων στο φλεβικό τοίχωμα πιθανών μοσχευμάτων σχετίζεται με το ποσοστό μετεγχειρητικής βατότητάς τους. Σε μελέτη συνόλου 513 φλεβικών μοσχευμάτων που χρησιμοποιήθηκαν σε αγγειακές επεμβάσεις του κάτω σκέλους τα μοσχεύματα στους 30 μήνες παρέμειναν βατά στο 32% μόνο των ασθενών όταν παρουσίαζαν πάχυνση και σκληρυντικές αλλοιώσεις σε σύγκριση με το 73% των ασθενών επί απουσίας αλλοιώσεων του φλεβικού τοιχώματος κατά την υπερηχογραφική εξέταση. Σε άλλη μελέτη ιστολογικής εξέτασης φλεβικών βιοψιών κατά τη διάρκεια επεμβάσεων

παράκαμψης, μοσχεύματα με πεπαχυσμένα τοιχώματα παρουσίασαν προοπτικά μεγαλύτερου βαθμού αλλοιώσεις. Η πάχυνση του έσω χιτώνα αναδείχθηκε ως το σημαντικότερο παράγοντα ανάπτυξης μελλοντικών αλλοιώσεων και τελικής απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων.

Στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής μελετήσαμε συστηματικά και δημοσιεύσαμε άρθρο ανασκοπήσεως σχετικά με την κατανομή και κλινική σημασία της φλεβοσκλήρυνσης. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις της νόσου προσομοιάζουν τις χρόνιες φλεβικές αλλαγές που παρατηρούνται σε περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή φλεβικών κιρσών. Αξιοσημείωτο είναι πως ενώ εναποθέσεις ασβεστίου απαντώνται συχνά στις αρτηρίες, η ασβεστοποίηση στο φλεβικό τοίχωμα παρατηρείται σπάνια.

Σκληρυντικές αλλοιώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο σύνολο των φλεβικών στελεχών. Τα περισσότερα σύγχρονα δεδομένα προέρχονται από το χώρο της γαστρεντερολογίας με την μελέτη της σκλήρυνσης των μεσεντέριων φλεβών. Η μεσεντέριος φλεβοσκλήρυνση κλινικά μπορεί να εμφανιστεί με συμπτώματα κοιλιακού άλγους, ναυτίας, εμέτου ή σημεία εντερικής ισχαιμίας που μπορεί να προκαλέσει ως και εντερική διάτρηση. Η ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση με τις ανάλογες γεωγραφικές διαφοροποιήσεις της ονομασίας της (μη κίρρωτική πυλαία φλεβική ίνωση στις Ινδίες και ηπατοπυλαία σκλήρυνση στις ΗΠΑ) χαρακτηρίζεται από σκλήρυνση του τοιχώματος της πυλαίας φλέβας. Ενώ οι πιθανοί παθογενετικοί παράγοντες της δεν έχουν αποσαφηνιστεί, η επίδραση της στην νοσηρότητα και θνησιμότητα ασθενών με ηπατικές μεταμοσχεύσεις έχει ήδη δημοσιευθεί. Η συχνότητα εμφάνισης και κλινική σημασία της φλεβοσκλήρυνσης στα κάτω μέλη παραμένει άγνωστη. Επιπροσθέτως, η διαπίστωση απουσίας

σκληρυντικών αλλοιώσεων σε φλέβες με παλινδρόμηση παρά τη σοβαρότητα και διάρκεια της παλινδρόμησης θέτει το ερώτημα γιατί κάποιες φλέβες παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν σκληρυντικές αλλοιώσεις σε σύγκριση με κάποιες άλλες.

Μελετήσαμε προοπτικά το φλεβικό τοίχωμα σε 1000 κάτω μέλη και τα συγκρίναμε με 2 ομάδες ελέγχου, τόσο με υγιείς εθελοντές όσο και ασθενείς με ΧΦΑ. Η μελέτη κατέδειξε πως σκληρυντικές αλλοιώσεις απαντώνται στο σύνολο των επιπολής φλεβών με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην ΕΣΦ. Οι ακριβείς αιτίες της δυνητικής προδιάθεσης του τοιχώματος της ΕΣΦ προς σκληρυντική εκφύλιση παραμένουν αδιευκρίνιστες. Η παρατήρηση πως το σύνολο των επιφανειακών φλεβών μπορεί να προσβληθεί από σκληρυντικές αλλοιώσεις είναι από μόνη της σημαντική αφού οι σαφηνείς φλέβες δεν είναι τα αποκλειστικά φλεβικά στελέχη που χρησιμοποιούνται σε επεμβάσεις παράκαμψης.

Στη μελέτη μας, η κατανομή των σκληρυντικών φλεβών μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι όμοια. Το εύρημα αυτό προτείνει πως οι σκληρυντικές αλλαγές του φλεβικού τοιχώματος δεν σχετίζονται αποκλειστικά με ορμονικές αλλαγές αλλά πιθανά είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Σε πρόσφατη μελέτη 78 παρασκευασμάτων ακρωτηριασθέντων δακτύλων ή τμημάτων των κάτω μελών ασθενών με διαβήτη ή ισχαιμικά έλκη παρατηρήθηκε πως ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβοσκλήρυνσης σχετίζεται με την ύπαρξη αθηροσκλήρυνσης και νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου<sup>109</sup>. Ο ρόλος της φλεβικής ασβεστοποίησης παραμένει κατά κύριο λόγο άγνωστος, ενώ υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων ασβεστοποίησης του τοιχώματος των μεσεντερικών φλεβών που προδιαθέτουν το τοίχωμα προς ρήξη.

Παρατηρείται πως η ηλικία και η ύπαρξη φλεβικής παλινδρόμησης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη σκληρυντικών αλλοιώσεων αφού τέτοιες αλλοιώσεις παρατηρούνται τόσο στη μελετώμενη ομάδα όσο και στη ομάδα ελέγχου 1, όχι όμως και στην ομάδα ελέγχου 2 που συνιστάται από υγιείς εθελοντές νεαρής ηλικίας. Η σκλήρυνση τόσο των αρτηριών όσο και των φλεβών αυξάνεται με την ηλικία. Επιπροσθέτως, η ύπαρξη φλεβικής υπέρτασης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη φλεβικής τοιχωματικής σκλήρυνσης τόσο σε ανθρώπινες όσο και ζωικές μελέτες. Τα ευρήματα της μελέτης μας επιβεβαιώνουν προηγούμενες ιστολογικές μελέτες και ανοίγουν το δρόμο για την αναγνώριση τέτοιων σκληρυντικών αλλοιώσεων με τη χρήση υπερηχογραφίας.

Κατά τη γνώση μας, η μελέτη αυτή αποτελεί τη μοναδική σύγχρονη ερευνητική εργασία προσδιορισμού του επιπολασμού, κατανομής και βαθμολόγησης της φλεβοσκλήρυνσης με τη χρήση σύγχρονων υπερηχογραφικών μεθόδων. Προηγούμενες μελέτες βασίσθηκαν σε χειρουργικό ή νεκροτομικό υλικό ενώ η χρήση υπερηχογραφικών μεταλλακτών προηγούμενης τεχνολογίας περιόριζε σημαντικά την αξιόπιστη μελέτη του φλεβικού τοιχώματος. Από τη μελέτη μας προκύπτει πως ο επιπολασμός της φλεβοσκλήρυνσης είναι γενικά χαμηλός τόσο σε ασθενείς με φλεβική νόσο όσο και σε υγιείς εθελοντές. Περαιτέρω έρευνα για τη διευκρίνιση του ακριβούς ρόλου και κλινικής σημασίας της φλεβοσκλήρυνσης στο γενικό πληθυσμό απαιτείται.

Ένας από τους περιορισμούς της μελέτης μας είναι η αδυναμία ιστολογικής επιβεβαίωσης των φλεβοσκληρυντικών αλλοιώσεων στο σύνολο των μελετηθέντων ασθενών. Η συσχέτιση όμως των παρατηρηθέντων ιστολογικών μεταβολών στη ομάδα ασθενών με ΧΦΑ στην οποία ελήφθησαν ιστολογικά δείγματα με την



αντίστοιχη προεγχειρητική διαπίστωση υπερηχογραφικών αλλοιώσεων προσφέρει τη βάση για την αξιοπιστία της χρήσης υπερήχων στη μελέτη του φλεβικού τοιχώματος. Επιπροσθέτως, μόνο ασθενείς με εκσεσημασμένες φλεβικές μεταβολές περιελήφθησαν στη μελέτη γεγονός που καθιστά πιθανή τη σχετική υποεκτίμηση του επιπολασμού της φλεβοσκλήρυνσης.

## 6.6 Συμπεράσματα

Ο επιπολασμός της φλεβοσκλήρυνσης των κάτω μελών είναι χαμηλός χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων. Θρόμβωση ή παλινδρόμηση δεν απαντάται στο σύνολο των περιπτώσεων φλεβοσκλήρυνσης, αλλά η μεγαλύτερη ηλικία και η παρουσία χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας είναι σημαντικές για την ανάπτυξή της. Σκληρυντικές αλλοιώσεις στα κάτω μέλη είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο σύνολο των επιτολής φλεβών αλλά απαντώνται συχνότερα σε τμήματα της ΕΣΦ.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### ΣΚΟΠΟΣ:

Να καθορισθεί α) ο επιπολασμός, η κατανομή και η έκταση της φλεβοσκλήρυνσης σε ασθενείς με φλεβική νόσο και υγιείς εθελοντές, β) να περιγραφεί η φλεβική λειτουργία και των μεταβολών του φλεβικού τοιχώματος σε άτομα με φλεβοσκλήρυνση και γ) να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση της φλεβοσκλήρυνσης με τα σημεία και συμπτώματα της χρόνιας φλεβικής νόσου.

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:

Επτακόσιοι σαράντα διαδοχικοί ασθενείς (41% άνδρες; μέση ηλικία 49; εύρος 18-84) παραπέμφθηκαν σε αγγειολογική κλινική για τη διερεύνηση οξείας ή χρόνιας φλεβικής νόσου. Συνολικά 1000 άκρα εξετάσθηκαν με τη χρήση της duplex υπερηχοτομογραφίας. Τα χαρακτηριστικά του φλεβικού τοιχώματος και αυλού μελετήθηκαν. Η φλεβοσκλήρυνση διεγνώσθη με βάση την αυξημένη ηχογένεια και πάχυνση ή ασβεστοποίηση του φλεβικού τοιχώματος. Ασθενείς με γνωστό ιστορικό τραύματος ή χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα αποκλείσθηκαν. Δύο ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση, η μια αποτελούμενη από ασθενείς που υπεβλήθησαν σε φλεβική χαρτογράφηση (n = 100) και η άλλη από νεώτερης ηλικίας εθελοντές χωρίς φλεβική νόσο (n = 25)

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Εκ των 1000 μελών (δεξιά: 458, αριστερά: 542) που μελετήθηκαν με duplex υπερηχοτομογραφίας 21 μέλη παρουσίασαν αυξημένη ηχογένεια του φλεβικού τοιχώματος. Δεκαπέντε εξ αυτών παρουσίασαν επίσης ασβεστοποίηση και 61 μέλη εμφάνισαν πάχυνση του τοιχώματος. Ο επιπολασμός της φλεβοσκλήρυνσης ήταν σημαντικά υψηλότερος στη μελετώμενη ομάδα σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου

1 ( $p = 0.019$ ) και 2 ( $p = 0.011$ ). Η μέση ηλικία των ασθενών με φλεβοσκλήρυνση ήταν σημαντικά υψηλότερη όταν συγκρίθηκε με το σύνολο της μελετώμενης ομάδας (59 vs. 47 έτη,  $p > 0.0001$ ). Η φλεβοσκλήρυνση είναι δυνατόν να προσβάλει το σύνολο των επιφανειακών φλεβών με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην ελάσσονα σαφηνή φλέβα (ΕΣΦ). Το μέσο μήκος της φλεβοσκληρυντικής βλάβης ήταν 2 εκ. (εύρος : 1 -7 εκ.)

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Ο επιπολασμός της φλεβοσκλήρυνσης των κάτω μελών είναι χαμηλός χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων. Θρόμβωση ή παλινδρόμηση δεν απαντάται στο σύνολο των περιπτώσεων φλεβοσκλήρυνσης, αλλά η μεγαλύτερη ηλικία και η παρουσία χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας είναι σημαντικές για την ανάπτυξη της. Σκληρυντικές αλλοιώσεις στα κάτω μέλη είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο σύνολο των επιτολής φλεβών αλλά απαντώνται συχνότερα σε τμήματα της ΕΣΦ.

## **ABSTRACT**

### **OBJECTIVES:**

To determine the prevalence, distribution and extent of phleboscrosis in patients with venous disease and healthy volunteers, describe the venous function and venous wall changes in patients with phleboscrosis and examine a potential relationship of phleboscrosis with signs and symptoms of chronic venous disease.

### **METHODS:**

Seven hundred and forty consecutive patients, 302 (41%) men with a cohort median age of 49 (range, 18-84), were referred to the vascular clinic for detection of lower extremity acute or chronic venous disease. A total of 1000 limbs were assessed using duplex ultrasonography. Characteristics of venous wall and lumen were studied. Phleboscrosis was diagnosed based on the increased echogenicity and thickness or calcification of the venous wall. Patients with known trauma or any surgery in the lower extremities were excluded. Two control groups were used for comparison, one of consecutive patients undergoing vein mapping for bypass surgery (n = 100) and the other of younger volunteers free of any vein disease (n = 25).

### **RESULTS:**

Of the 1000 limbs (right: 458, left: 542) studied by duplex ultrasound, 21 limbs had intense brightness of the venous wall. Fifteen of them had also calcifications and 61 wall thickening. The prevalence of phleboscrosis was significantly higher in the patient group when compared with control groups 1 (P = 0.019) and 2 (P = 0.011). The mean age of patients with phleboscrosis was higher compared with the whole patient group (57 versus 49 years, P < 0.0001). Phleboscrosis affected all superficial veins with greater prevalence in the small saphenous vein (SSV). The mean length of the phleboscrotic lesion was 2 cm (range 1-7 cm).

**CONCLUSION:**

The prevalence of phlebosclerosis in the lower extremities appears to be low with no significant sex differences. Age and chronic venous disease are important factors for its development. It may be present in the absence of thrombosis or reflux. A greater prevalence of phlebosclerotic lesions was found in the SSV.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iwashita A, Yao T, Schlemper RJ, Kuwano Y, Iida M, Matsumoto T, Kikuchi M: Mesenteric phlebosclerosis: a new disease entity causing ischemic colitis, *Dis Colon Rectum* 2003, 46:209-220
2. Oshima A, Ito S, Abe Y, Uchiyama T, Iida H, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Goto A, Inamori M, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Nakajima A: Mesenteric phlebosclerosis, *Endoscopy* 2010, 42 Suppl 2:E156-157
3. Tsai CC, Chou JW, Chiang IP, Lai HC, Peng CY: Mesenteric phlebosclerosis, *Intern Med* 2008, 47:183-184
4. Ludwig J, Hashimoto E, Obata H, Baldus WP: Idiopathic portal hypertension; a histopathological study of 26 Japanese cases, *Histopathology* 1993, 22:227-234
5. Leu HJ, Brunner U: [Calcified and ossified phlebosclerosis], *Vasa* 1992, 21:11-14
6. Giannoukas AD, Labropoulos N, Stavridis G, Bailey D, Glenville B, Nicolaides AN: Pre-bypass quality assessment of the long saphenous vein wall with ultrasound and histology, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997, 14:37-40
7. Labropoulos N, Kang SS, Mansour MA, Giannoukas AD, Buckman J, Baker WH: Primary superficial vein reflux with competent saphenous trunk, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999, 18:201-206
8. Thurner J, May R: [Problems of phlebopathology with special reference to phlebosclerosis], *Zentralbl Phlebol* 1967, 6:404-482
9. Moschcowitz E: Pathogenesis of phlebosclerosis. I. Phlebosclerosis of the portal vein, *AMA Arch Pathol* 1959, 68:180-184
10. Moschcowitz E: The pathogenesis of phlebosclerosis: its relation to arteriosclerosis. III. Phlebosclerosis of the inferior vena cava, *Ann Intern Med* 1960, 52:1236-1245
11. Moschcowitz E: Studies in phlebosclerosis. IV. Phlebosclerosis of the pulmonary veins, *Am J Cardiol* 1962, 10:836-839
12. Moschcowitz E: Studies in Phlebosclerosis. Vi. The Immunity from Phlebosclerosis in the Coronary Vein, *Am J Cardiol* 1964, 13:495-497
13. Moschcowitz E, Strauss L: Studies in Phlebosclerosis. V. Phlebosclerosis of the Inferior Vena Cava and Portal Vein in an Infant 23 Days Old, *Arch Pathol* 1964, 77:445-449
14. Lev M, Saphir O: Endophlebohypertrophy and phlebosclerosis. I. The popliteal vein, *AMA Arch Pathol* 1951, 51:154-178
15. Lev M, Saphir O: Endophlebohypertrophy and phlebosclerosis. II. The external and common iliac veins, *Am J Pathol* 1952, 28:401-411
16. Littman MC, Lev M, Saphir O: Endophlebohypertrophy and phlebosclerosis. III. The left innominate vein and superior vena cava, *Angiology* 1953, 4:301-311
17. Leu HJ, Vogt M, Pfrunder H, Odermatt BF: Phlebosclerosis: disorder or disease?, *Vasa* 1991, 20:230-236
18. Thurner J: [Morphology of phlebosclerosis], *Wien Med Wochenschr* 1968, 118:103-110
19. Jones GT, van Rij AM, Packer SG, Walker RJ, Stehbens WE: Venous endothelial changes in therapeutic arteriovenous fistulae, *Atherosclerosis* 1998, 137:149-156

20. Sayer GL, Smith PD: Immunocytochemical characterisation of the inflammatory cell infiltrate of varicose veins, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 28:479-483
21. Chester AH, Morrison KJ, Yacoub MH: Expression of vascular adhesion molecules in saphenous vein coronary bypass grafts, *Ann Thorac Surg* 1998, 65:1685-1689
22. Campbell JH, Campbell GR: The cell biology of atherosclerosis--new developments, *Aust N Z J Med* 1997, 27:497-500
23. Wakefield TW, Strieter RM, Wilke CA, Kadell AM, Wroblewski SK, Burdick MD, Schmidt R, Kunkel SL, Greenfield LJ: Venous thrombosis-associated inflammation and attenuation with neutralizing antibodies to cytokines and adhesion molecules, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:258-268
24. Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, Burdick MD, Greenfield LJ, Wakefield TW: IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis, *J Immunol* 1998, 161:1471-1476
25. Labropoulos N, Bhatti AF, Amaral S, Leon L, Borge M, Rodriguez H, Kalman P: Neovascularization in acute venous thrombosis, *J Vasc Surg* 2005, 42:515-518
26. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE, Jr.: Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux, *J Vasc Surg* 1993, 18:596-605; discussion 606-598
27. Raffetto JD, Khalil RA: Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation, *Phlebology* 2008, 23:85-98
28. Shroff RC, Shanahan CM: The vascular biology of calcification, *Semin Dial* 2007, 20:103-109
29. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, Wolfe M, Neschis D, Milner R, Scoll B, Cusack A, Mohler ER, 3rd: Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study, *Stroke* 2002, 33:1214-1219
30. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM: Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques, *J Clin Invest* 1993, 92:1686-1696
31. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT, Nelson AC, Howard SL, Oshry LJ: Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats, *Am J Pathol* 1983, 113:143-155
32. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL: Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions, *J Clin Invest* 1993, 91:1800-1809
33. Grendell JH, Ockner RK: Mesenteric venous thrombosis, *Gastroenterology* 1982, 82:358-372
34. Modigliani R, Muschart JM, Galian A, Clauvel JP, Piel-Desruisseaux JL: Allergic granulomatous vasculitis (Churg-Strauss Syndrome). Report of a case with widespread digestive involvement, *Dig Dis Sci* 1981, 26:264-270
35. Lee RG: The colitis of Behcet's syndrome, *Am J Surg Pathol* 1986, 10:888-893
36. Weiser MM, Andres GA, Brentjens JR, Evans JT, Reichlin M: Systemic lupus erythematosus and intestinal venulitis, *Gastroenterology* 1981, 81:570-579
37. McCurley TL, Collins RD: Intestinal infarction in rheumatoid arthritis. Three cases due to unusual obliterative vascular lesions, *Arch Pathol Lab Med* 1984, 108:125-128

38. Rosen N, Sommer I, Knobel B: Intestinal Buerger's disease, *Arch Pathol Lab Med* 1985, 109:962-963
39. Genta RM, Haggitt RC: Idiopathic myointimal hyperplasia of mesenteric veins, *Gastroenterology* 1991, 101:533-539
40. Kao PC, Vecchio JA, Hyman NH, West AB, Blaszyk H: Idiopathic myointimal hyperplasia of mesenteric veins: a rare mimic of idiopathic inflammatory bowel disease, *J Clin Gastroenterol* 2005, 39:704-708
41. Flaherty MJ, Lie JT, Haggitt RC: Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease. A seldom recognized cause of intestinal ischemia, *Am J Surg Pathol* 1994, 18:779-784
42. Eryigit E, Hoentjen F, Barbe E, van Meyel JJ: Intestinal ischaemia caused by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease, *Neth J Med* 2008, 66:486-488
43. Kusanagi M, Matsui O, Kawashima H, Gabata T, Ida M, Abo H, Isse K: Phleboscrotic colitis: imaging-pathologic correlation, *AJR Am J Roentgenol* 2005, 185:441-447
44. Chang KM: New histologic findings in idiopathic mesenteric phleboscrosis: clues to its pathogenesis and etiology--probably ingested toxic agent-related, *J Chin Med Assoc* 2007, 70:227-235
45. Losanoff JE, Richmond BW, Jones JW, Iwashita A, Yao T, Schlemper RJ: Mesenteric phleboscrosis, *Dis Colon Rectum* 2003, 46:1573-1574; author reply 1574-1575
46. Iwashita A, Yao T, Schlemper RJ, Kuwano Y, Iida M, Matsumoto T, Kikuchi M: Mesenteric phleboscrosis: a new disease entity causing ischemic colitis, *Dis Colon Rectum* 2003, 46:209-220
47. Yao T, Iwashita A, Hoashi T, Matsui T, Sakurai T, Arima S, Ono H, Schlemper RJ: Phleboscrotic colitis: value of radiography in diagnosis--report of three cases, *Radiology* 2000, 214:188-192
48. Kage M, Arakawa M, Fukuda K, Kojiro M: Pathomorphologic study on the extrahepatic portal vein in idiopathic portal hypertension, *Liver* 1990, 10:209-216
49. Fukuda K, Arakawa M, Kage M, Matsumoto S, Nakashima T, Okuda K: Pathogenesis of portal sclerosis in the liver with idiopathic portal hypertension. Observations of 19 autopsy cases and animal experiments, *Acta Pathol Jpn* 1985, 35:299-314
50. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, Puri P, Mitra SK, Suri S: Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature, *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17:6-16
51. Isabel Fiel M, Thung SN, Hytioglou P, Emre S, Schiano TD: Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis, *Am J Surg Pathol* 2007, 31:607-614
52. Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA, Salahi H, Bahador A, Nikeghbalian S: Liver failure and the need for transplantation in three patients with hepatoportal sclerosis, *Transplant Proc* 2008, 40:3526-3528
53. Brancatelli G, Federle MP, Pealer K, Geller DA: Portal venous thrombosis or sclerosis in liver transplantation candidates: preoperative CT findings and correlation with surgical procedure, *Radiology* 2001, 220:321-328
54. Leu HJ, Ruttner JR, Schneider J: [Relationship of arteriosclerosis to phleboscrosis of the legs], *Schweiz Med Wochenschr* 1971, 101:1323-1326



55. Leu HJ, Vogt M, Pfrunder H: Morphological alterations of non-varicose and varicose veins. (A morphological contribution to the discussion on pathogenesis of varicose veins), *Basic Res Cardiol* 1979, 74:435-444
56. Vogt M: [Age dependent morphological changes of the vena saphena magna], *Vasa* 1978, 7:54-60
57. Rose SS, Ahmed A: Some thoughts on the aetiology of varicose veins, *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986, 27:534-543
58. Leu HJ: [Phleboscrosis and venous distensibility], *Schweiz Med Wochenschr* 1971, 101:1881
59. Giannoukas AD, Labropoulos N, Stavridis G, Bailey D, Glenville B, Nicolaides AN: Pre-bypass quality assessment of the long saphenous vein wall with ultrasound and histology, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997, 14:37-40
60. Langes K, Hort W: Intimal fibrosis (phleboscrosis) in the saphenous vein of the lower limb: a quantitative analysis, *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992, 421:127-131
61. Meissner MH: Lower extremity venous anatomy, *Semin Intervent Radiol* 2005, 22:147-156
62. Somjen GM: Anatomy of the superficial venous system, *Dermatol Surg* 1995, 21:35-45
63. Thomson H: The surgical anatomy of the superficial and perforating veins of the lower limb, *Ann R Coll Surg Engl* 1979, 61:198-205
64. Porto LC, Azizi MA, Pelajo-Machado M, Matos da SP, Lenzi HL: Elastic fibers in saphenous varicose veins, *Angiology* 2002, 53:131-140
65. Wali MA, Eid RA: Changes of elastic and collagen fibers in varicose veins, *Int Angiol* 2002, 21:337-343
66. Khan AA, Eid RA, Hamdi A: Structural changes in the tunica intima of varicose veins: a histopathological and ultrastructural study, *Pathology* 2000, 32:253-257
67. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S: Monocyte infiltration into venous valves, *J Vasc Surg* 1998, 27:158-166
68. Woodside KJ, Hu M, Burke A, Murakami M, Pounds LL, Killewich LA, Daller JA, Hunter GC: Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases, *J Vasc Surg* 2003, 38:162-169
69. Renno WM, Saleh F, Wali M: A journey across the wall of varicose veins: what physicians do not often see with the naked eye, *Med Princ Pract* 2006, 15:9-23
70. Wali MA, Eid RA: Smooth muscle changes in varicose veins: an ultrastructural study, *J Smooth Muscle Res* 2001, 37:123-135
71. Aunapuu M, Arend A: Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins, *Vasa* 2005, 34:170-175
72. Ducasse E, Giannakakis K, Chevalier J, Dasnoy D, Puppinc P, Speziale F, Fiorani P, Faraggiana T: Dysregulated apoptosis in primary varicose veins, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, 29:316-323
73. Andreotti L, Cammelli D, Banchi G, Guarnieri M, Serantoni C: Collagen, elastin and sugar content in primary varicose veins, *Ric Clin Lab* 1978, 8:273-285
74. Haviarova Z, Weismann P, Stvrtinova V, Benuska J: The determination of the collagen and elastin amount in the human varicose vein by the computer morphometric method, *Gen Physiol Biophys* 1999, 18 Suppl 1:30-33
75. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD: Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins, *J Vasc Surg* 1993, 18:814-820

76. Ascher E, Jacob T, Hingorani A, Gunduz Y, Mazzariol F, Kallakuri S: Programmed cell death (Apoptosis) and its role in the pathogenesis of lower extremity varicose veins, *Ann Vasc Surg* 2000, 14:24-30
77. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Fabiani JN, Verbeuren TJ: Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis, *Angiology* 2003, 54 Suppl 1:S13-18
78. Moore HD: Deep venous valves in the aetiology of varicose veins, *Lancet* 1951, 2:7-10
79. Kirsch D, Dienes HP, Kuchle R, Duschner H, Wahl W, Bottger T, Junginger T: Changes in the extracellular matrix of the vein wall--the cause of primary varicosis?, *Vasa* 2000, 29:173-177
80. Vin F, Allaert FA, Levardon M: Influence of estrogens and progesterone on the venous system of the lower limbs in women, *J Dermatol Surg Oncol* 1992, 18:888-892
81. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronck A: Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study, *J Vasc Surg* 2003, 37:1047-1053
82. Pistorius MA: Chronic venous insufficiency: the genetic influence, *Angiology* 2003, 54 Suppl 1:S5-12
83. Parra JR, Cambria RA, Hower CD, Dassow MS, Freischlag JA, Seabrook GR, Towne JB: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is increased in the saphenofemoral junction of patients with varices in the leg, *J Vasc Surg* 1998, 28:669-675
84. Takase S, Pascarella L, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW: Venous hypertension, inflammation and valve remodeling, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 28:484-493
85. Borish L, Joseph BZ: Inflammation and the allergic response, *Med Clin North Am* 1992, 76:765-787
86. Meng H, Tonnesen MG, Marchese MJ, Clark RA, Bahou WF, Gruber BL: Mast cells are potent regulators of endothelial cell adhesion molecule ICAM-1 and VCAM-1 expression, *J Cell Physiol* 1995, 165:40-53
87. Yamada T, Tomita S, Mori M, Sasatomi E, Suenaga E, Itoh T: Increased mast cell infiltration in varicose veins of the lower limbs: a possible role in the development of varices, *Surgery* 1996, 119:494-497
88. Bujan J, Jimenez-Cossio JA, Jurado F, Gimeno MJ, Pascual G, Garcia-Honduvilla N, Dominguez B, Bellon JM: Evaluation of the smooth muscle cell component and apoptosis in the varicose vein wall, *Histol Histopathol* 2000, 15:745-752
89. Knaapen MW, Somers P, Bortier H, De Meyer GR, Kockx MM: Smooth muscle cell hypertrophy in varicose veins is associated with expression of estrogen receptor-beta, *J Vasc Res* 2005, 42:8-12
90. Badier-Commander C, Verbeuren T, Lebard C, Michel JB, Jacob MP: Increased TIMP/MMP ratio in varicose veins: a possible explanation for extracellular matrix accumulation, *J Pathol* 2000, 192:105-112
91. Kowalewski R, Sobolewski K, Wolanska M, Gacko M: Matrix metalloproteinases in the vein wall, *Int Angiol* 2004, 23:164-169
92. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW: Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement, *J Vasc Surg* 2004, 40:1248-1252

93. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, Caggiati A, Myers K, Nicolaides A, Smith PC: Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part II. Anatomy, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006, 31:288-299
94. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A: Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006, 31:83-92
95. Labropoulos N, Leon M, Nicolaides AN, Giannoukas AD, Volteas N, Chan P: Superficial venous insufficiency: correlation of anatomic extent of reflux with clinical symptoms and signs, *J Vasc Surg* 1994, 20:953-958
96. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Mansour MA, Baker WH: Nonsaphenous superficial vein reflux, *J Vasc Surg* 2001, 34:872-877
97. Caggiati A: Fascial relationships of the long saphenous vein, *Circulation* 1999, 100:2547-2549
98. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H: Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement, *J Vasc Surg* 2002, 36:416-422
99. Caggiati A: Fascial relationships of the short saphenous vein, *J Vasc Surg* 2001, 34:241-246
100. Labropoulos N, Giannoukas AD, Nicolaides AN, Ramaswami G, Leon M, Burke P: New insights into the pathophysiologic condition of venous ulceration with color-flow duplex imaging: implications for treatment?, *J Vasc Surg* 1995, 22:45-50
101. Labropoulos N, Mansour MA, Kang SS, Gloviczki P, Baker WH: New insights into perforator vein incompetence, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999, 18:228-234
102. Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaides AN: Quantification of venous reflux by means of duplex scanning, *J Vasc Surg* 1989, 10:670-677
103. van Bemmelen PS, Bedford G, Beach K, Strandness DE: Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning, *J Vasc Surg* 1989, 10:425-431
104. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Ashraf Mansour M, Baker WH: Definition of venous reflux in lower-extremity veins, *J Vasc Surg* 2003, 38:793-798
105. Labropoulos N, Delis K, Nicolaides AN, Leon M, Ramaswami G: The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency, *J Vasc Surg* 1996, 23:504-510
106. Caggiati A, Ricci S: The caliber of the human long saphenous vein and its congenital variations, *Ann Anat* 2000, 182:195-201
107. Hanrahan LM, Araki CT, Rodriguez AA, Kechejian GJ, LaMorte WW, Menzoian JO: Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration, *J Vasc Surg* 1991, 13:805-811; discussion 811-802
108. Labropoulos N, Leon M, Geroulakos G, Volteas N, Chan P, Nicolaides AN: Venous hemodynamic abnormalities in patients with leg ulceration, *Am J Surg* 1995, 169:572-574
109. Yasuhara H, Hattori T, Shigeta O: Significance of phleboscrosis in non-healing ischaemic foot ulcers of end-stage renal disease, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008, 36:346-352