



Εκτίμηση της σχέσης λειτουργικής-βιολογικής και ανατομικής απεικόνισης στην καρωτιδική νόσο σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού καρωτιδική στένωση.



Κ. Τούτουζας¹, Ι. Κουτάγιαρ¹, Γ. Μπενέτος¹, Ε. Αθανασιάδης², Α. Γεωργακόπουλος³, Ν. Πατέλης⁴, Σ. Τραχανέλλης⁵, Μ. Δρακοπούλου¹, Ν. Πιάνου³, Ν. Μπέσιας⁵, Κ. Φίλης⁶, Γ. Σπύρου², Δ. Κόκκινος⁷, Κ. Αναγνωστόπουλος⁷, Δ. Τούσουλης¹

- 1. Α Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «ΓΝΑ Ιπποκράτειο» 2. Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, τμήμα Βιοπληροφορικής 3. Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, τμήμα PET/CT 4. Αγγειοχειρουργικό τμήμα, «ΓΝ Λαϊκό» 5. Αγγειοχειρουργική κλινική, ΓΝΑ «Ερυθρός Σταυρός» 6. Α Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «ΓΝΑ Ιπποκράτειο» 7. Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, Κέντρο Κλινικής Έρευνας, Πειραματικής Χειρουργικής και Μεταφραστικής Έρευνας.



Παραδοσιακές διαγνωστικές μέθοδοι εκτίμησης καρωτιδικών πλακών

Υπερηχογράφημα καρωτίδων

Υπερηχογράφημα καρωτίδων με χρήση μέσου ηχοαντίθεσης

Μαγνητική τομογραφία

Αξονική τομογραφία

Αγγειογραφία

Αδυναμία πλήρους προσδιορισμού ασταθών πλακών

Kardoulas et al Cardiovasc Surg 1996
Comerota et al J Vasc Surg 1990
Faggioli et al Eur J Vasc Endovasc Surg 2011
Tartari et al AJR 2011



18-φθοριοδεοξυγλυκόζη (18F-FDG)

Η πρόσληψη FDG στις μεγάλες αρτηρίες σε ασθενείς με συστηματική αγγειίτιδα είναι γνωστή από το 1987

Theron et al. Am J Neuroradiol 1987

Οι πλάκες που προσλαμβάνουν FDG δεν απεικονίζονται να περιέχουν ασβέστιο σε CT, επομένως η πρόσληψη FDG αποτελεί έκφραση φλεγμονώδους διεργασίας στην πλάκα και ίσως να αντιπροσωπεύει την ευαλωτότητα μιας πλάκας.

Theron et al. Am J Neuroradiol 1987

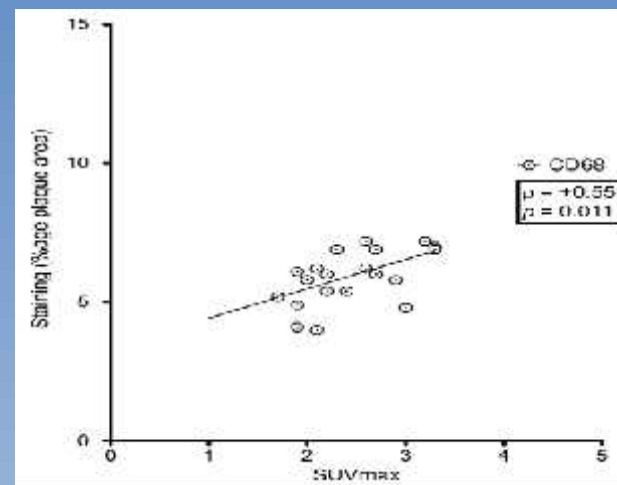
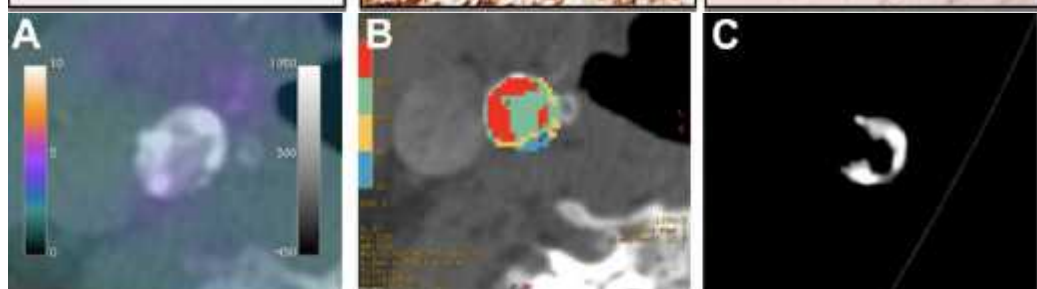
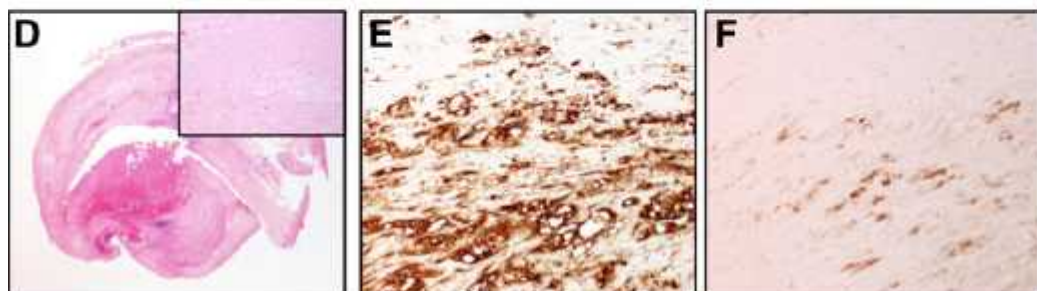
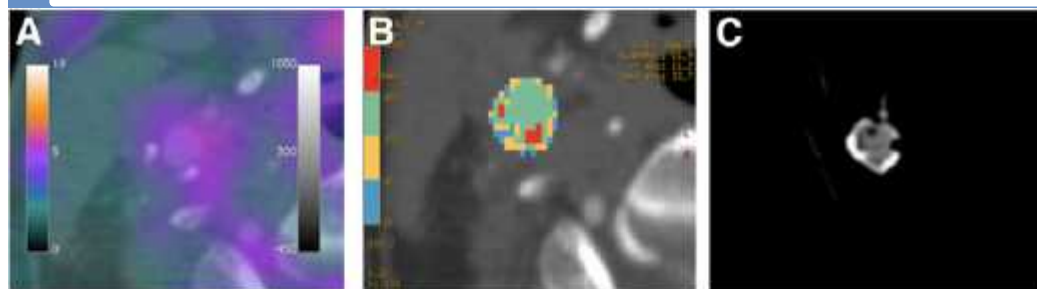
Ο βαθμός πρόσληψης FDG έχει συσχετισθεί με την ποσότητα των μακροφάγων στην περιοχή της πλάκας : τα υψηλά επίπεδα μεταβολισμού γλυκόζης των συγκεκριμένων κυττάρων ερμηνεύει αυτή τη συσχέτιση.

Rudd et al. Circulation 2002

Tawakol et al. JACC 2006



Συσχέτιση πρόσληψης FDG με ιστολογικά ευρήματα και ανοσοιστοχημεία



- A) PET/CT
- B) CT ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ
- C) EX VIVO CT
- D) ΧΡΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΞΥΛΙΝΗΣ-ΗΩΣΙΝΗΣ
- E) CD 68
- F) VEGF

Menezes et al. J Nucl Med 2011; 52:1698-1703



Ακτινομετρία μικροκυμάτων (Microwave Radiometry-MWR)

- Μέτρηση της θερμοκρασίας των ιστών του οργανισμού εκτιμώντας την ακτινοβολία τους σε συχνότητες μικροκυμάτων
- **Μη επεμβατική**
- **Ασφαλής – Καμία βλαπτική επίδραση**
- **Απλή – δεν απαιτεί εξειδικευμένη γνώση**
- **Οικονομική**

Barrett A, et al. Radio Sci, 1977;12;68:167-171

Yves Leroy et al. Physiol. Meas, 1998

Toutouzas K et al, JACC, 2012

Toutouzas K. et al. Heart. 2012 Dec



Κλινικές μελέτες της MWR στην καρωτιδική νόσο

Journal of the American College of Cardiology
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 59, No. 21, 2012
ISSN: 0735-1057/12/\$16.00
doi:10.1016/j.jacc.2012.09.052

First In Vivo Application of Microwave Radiometry in Human Carotids

A New Noninvasive Method for Detection of Local Inflammatory Activation

Konstantinos Toutouzas, MD,* Charalampos Grassos, MD,* Maria Drakopoulou, MD,* Andreas Synetos, MD,* Eleftherios Tsiamis, MD,* Constantina Aggeli, MD,* Konstantinos Stathogiannis, MD,* Dimitrios Kletas, MD,* Nikolaos Kavantzis, MD,† Georgios Agrigianis, MD,† Efstratios Patsouris, MD,† Christos Kiorias, MD,‡ Nikolaos Lasis, MD,‡ Dimitrios Tousoulis, MD,* Elias Sioreas, BSc, MSc, PhD,§ Christodoulos Stefanadis, MD*

Heart Online First, published on September 26, 2012 as 10.1136/heartjnl-2012-302507

Cardiovascular imaging

ORIGINAL ARTICLE

In vivo measurement of plaque neovascularisation and thermal heterogeneity in intermediate lesions of human carotid arteries

Konstantinos Toutouzas,¹ Maria Drakopoulou,¹ Constantina Aggeli,¹ Charalampia Nikolaou,¹ Ioannis Felekos,¹ Haralampos Grassos,¹ Andreas Synetos,¹ Konstantinos Stathogiannis,¹ Antonis Karanasos,¹ Eleftherios Tsiamis,¹ Elias Sioreas,² Christodoulos Stefanadis¹

Stroke

Journal of the American Heart Association



Incremental Predictive Value of Carotid Inflammation in Acute Ischemic Stroke

Konstantinos Toutouzas, Georgios Benetos, Maria Drakopoulou, Christina Deligianni, Konstantinos Spengos, Christodoulos Stefanadis, Elias Sioreas and Dimitrios Tousoulis

Stroke, published online November 4, 2014;



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

Diabetes & Metabolism

Diabetes & Metabolism 333 (2014) 333–335

Original article

Insights from a thermography-based method suggesting higher carotid inflammation in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease

K. Toutouzas^{a,*}, G. Benetos^a, M. Drakopoulou^a, P. Bouvas^a, D. Tsekoura^a, K. Stathogiannis^a, J. Kontogiatis^a, C. Aggeli^a, A. Karanasos^a, D. Panagiotakos^b, E. Sioreas^c, C. Stefanadis^a

^a First Department of Cardiology, Hippokratium Hospital, Athens Medical School, 26, Kissirli and Thessalon street, Haidariou, 11502 Athens, Greece

^b Department of Nutrition and Dietetics, Hellenic University, Athens, Greece

^c Centre for Materials, Research and Innovation, University of Bolton, Bolton, UK

Received 25 February 2014; received in revised form 9 May 2014; accepted 13 May 2014



Σκοπός της μελέτης

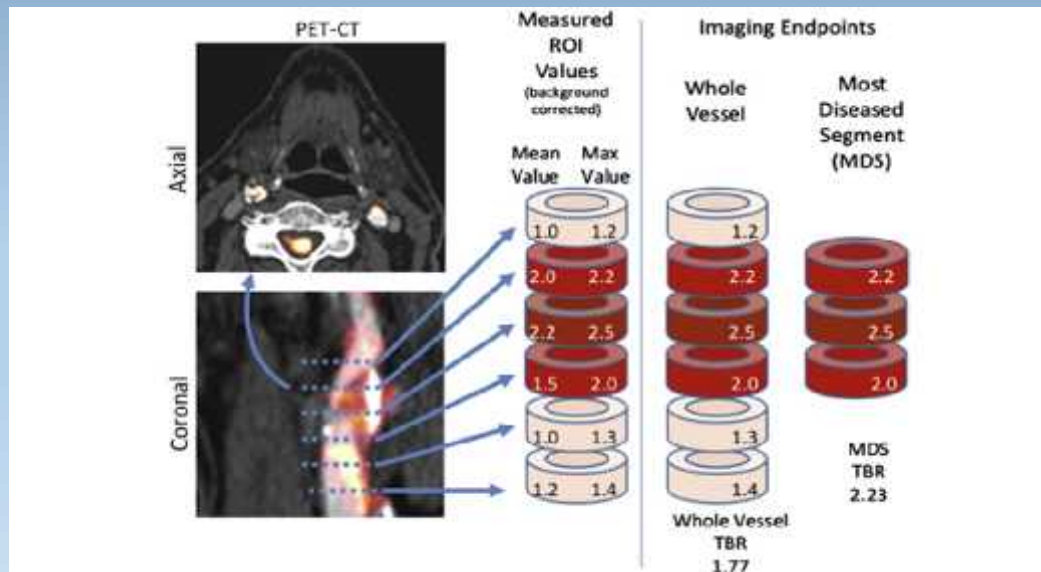
Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της σχέσης της φλεγμονής όπως εκτιμάται με τις αξονική-ποζιτρονική τομογραφία με τη χρήση φθοριωμένης γλυκόζης (18F-FDG PET/CT) και ακτινομετρία μικροκυμάτων (MWR) και του βαθμού της καρωτιδικής στένωσης όπως αξιολογείται με την ψηφιακή αγγειογραφία σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού καρωτιδική στένωση, καθώς και η συναξιολόγηση των αποτελεσμάτων με τα ιστολογικά ευρήματα.



Μετρήσεις με PET/CT

Ο ασθενής παραμένει νήστις από το προηγούμενο βράδυ και σε δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες για 24 ώρες. Χορηγείται στον ασθενή FDG IV (140 μCi/kg) και μετά από 90 λεπτά πραγματοποιείται η απεικόνιση με Siemens Biograph 6 PET/CT.

Σε κάθε εγκάρσια τομή σχεδιασμός κυκλικών περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) βάσει CT, οι οποίες περιέλαβαν όλο το αγγείο, και ανά διαστήματα 4 mm σε κάθε καρωτίδα, 2 εκατοστά κάτω ως και 2 εκατοστά πάνω από τον καρωτιδικό διχασμό στην έσω καρωτίδα, από τον πυρηνικό ιατρό.

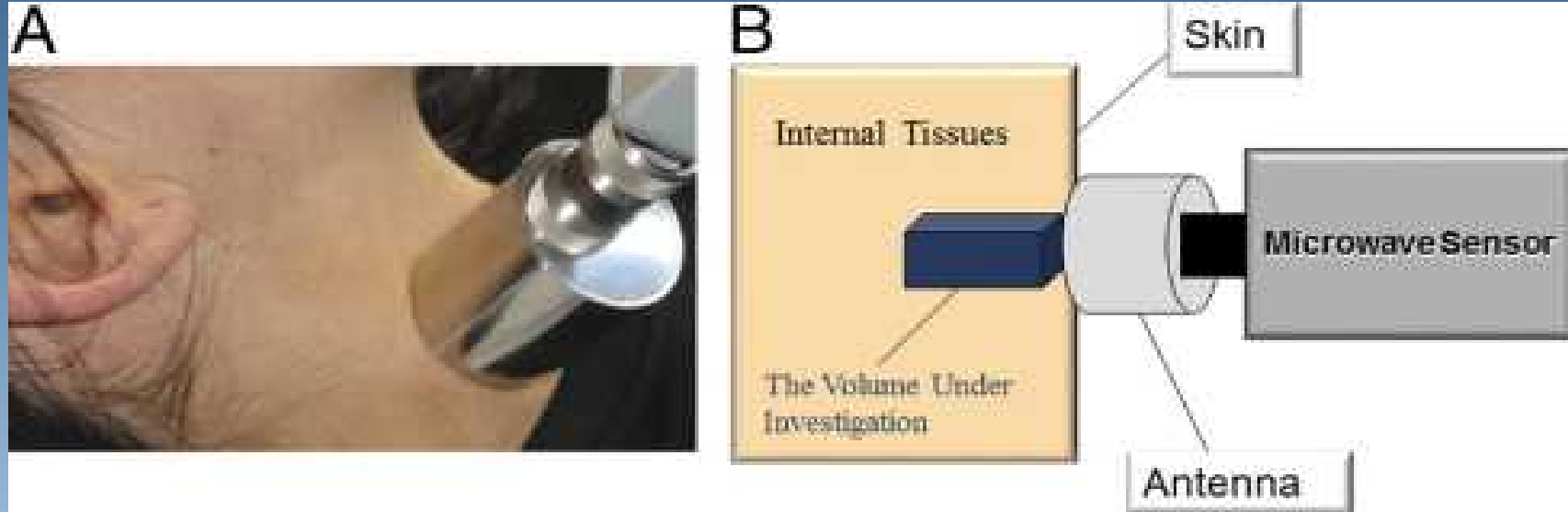


$$SUV = \frac{\text{activity concentration in tissue}}{\text{injected activity / body size}}$$

Tahara et al. JACC 2013 ;62:909-17
Lonsdale et al. Eur J of Radiol 2010



Μέθοδος-Μετρήσεις MWR



- Κατά μήκος και των δύο καρωτίδων
- Ο δέκτης της συσκευής RTM-01-RES τοποθετήθηκε σε γωνία 90° κατά μήκος της κάθε καρωτίδας. Οι μετρήσεις έγιναν 3 φορές σε κάθε σημείο μέτρησης σε 5 συνολικά σημεία για κάθε καρωτίδα.
- Μέγιστη διαφορά θερμοκρασίας (ΔT): μέγιστη θερμοκρασία κατά μήκος της καρωτίδας - την ελάχιστη θερμοκρασία.
- Υψηλό $\Delta T \geq 0.9$ °C



Ιστολογική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση

- Ημιποσοτική ανάλυση της ποσότητας φλεγμονωδών κυττάρων(+/-), ασβεστίου(0-4) και λιπώδους πυρήνα (0-4)
- Επιπλέον, θα εφαρμοσθεί η τεχνική της ανοσοϊστοχημείας χρησιμοποιώντας αντισώματα έναντι των CD-3 (δείκτης λεμφοκυττάρων), CD-68 (δείκτης μακροφάγων), VEGF (δείκτης νεοαγγειογένεσης).
- Ημιποσοτική ανάλυση (0,1+,2+,3+) δεικτών



Αποτελέσματα MWR μετρήσεων

- Στο σύνολο μελετήθηκαν 42 καρωτίδες από 21 ασθενείς .

Number of Patients	21
Clinical Variables	
Age (years)	70.43±7.00
Male gender	18 (85.7)
Dyslipidemia	15 (71.4)
Smoking	11 (52.4)
Diabetes Mellitus	9 (42.9)
Arterial Hypertension	18 (85.7)
BMI	26.93±4.12
Family History of CAD	5 (23.8)
Coronary Artery Disease	4 (19)
Neurological symptoms	4 (19)
Previous Medication	
ASA	11 (52.4)
ADP-Inhibitors	12 (57.1)
ACE	3 (14.3)
ARB	11 (52.4)
b-blockers	11 (52.4)
Statins	21(100)
Nitrates	4 (19)
Ca-antagonists	8 (38.1)



Αποτελέσματα MWR μετρήσεων

- Η μεταβλητότητα των μετρήσεων μεταξύ 2 ανεξάρτητων παρατηρητών και μεταξύ 2 μετρήσεων του ίδιου παρατηρητή ήταν ($0.08^{\circ}\text{C} \pm 0.11^{\circ}\text{C}$; εύρος 0 έως 0.30°C , $R= 0.94$ και $0.06^{\circ}\text{C} \pm 0.08^{\circ}\text{C}$; εύρος 0 έως 0.20°C , $R=0.89$ αντίστοιχα)
- Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της αγγειογραφικής στένωσης και των τιμών ΔT ($R= -0.02$, $p=0.91$)
- Δεν ανεδείχθη σημαντική διαφορά θερμικής ετερογένειας μεταξύ της καρωτίδας προς επέμβαση και της αντίστοιχής της (0.57 ± 0.19 vs 0.59 ± 0.17 $^{\circ}\text{C}$, $p=0.67$)



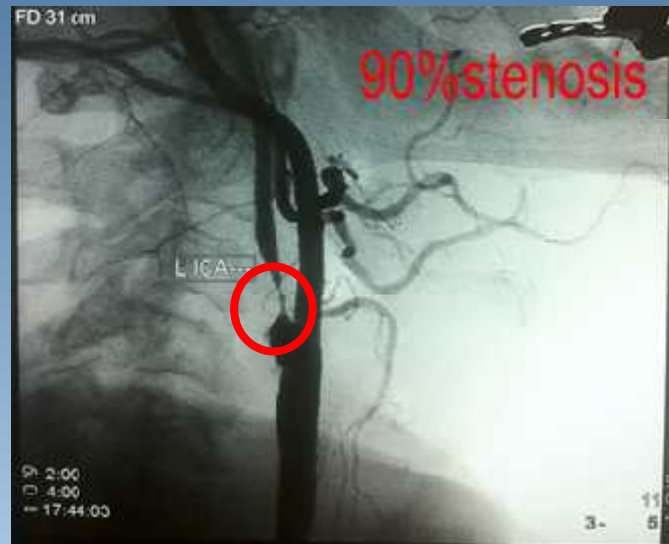
Αποτελέσματα μετρήσεων FDG-PET



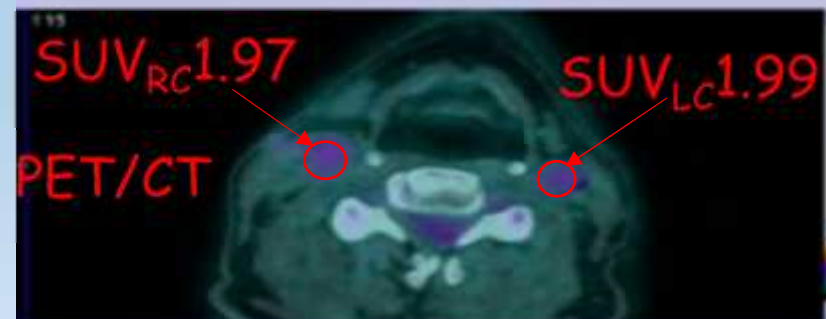
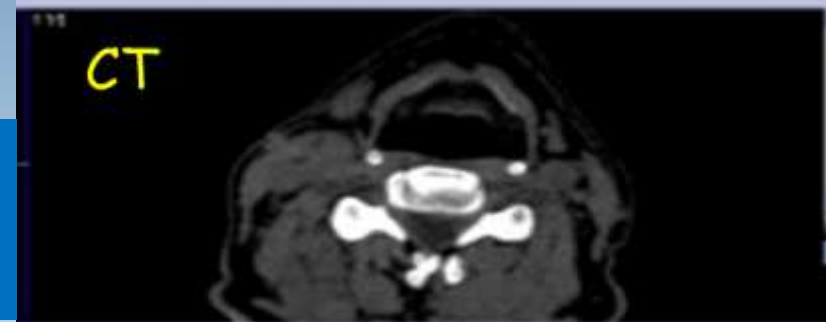
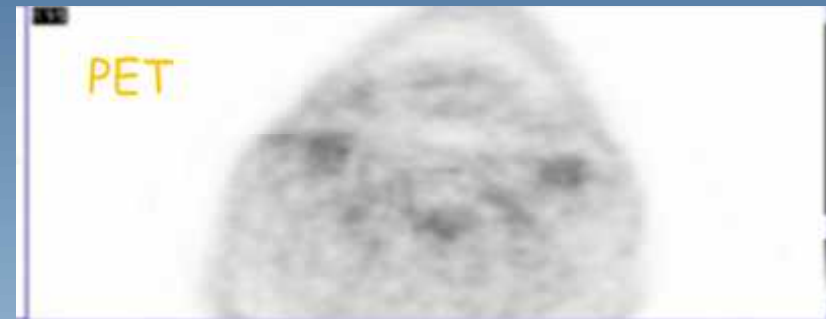
- Η μεταβλητότητα των μετρήσεων μεταξύ 2 ανεξάρτητων παρατηρητών και μεταξύ 2 μετρήσεων του ίδιου παρατηρητή ήταν $R=0.87$, $p<0.001$ και $R=0.81$, $p<0.001$ αντίστοιχα)
- Δεν ανεδείχθη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της αγγειογραφικής στένωσης και του SUVmax ($R=0.06$, $p=0.69$)
- Οι τιμές SUVmax ήταν παρόμοιες μεταξύ των προς ενδαρτηρεκτομή καρωτίδων και των αντίστοιχών τους (2.14 ± 0.5 vs 2.25 ± 0.4 , $p=0.53$).



Παράδειγμα



ΔT L:0,6
ΔT R:0,6





Συσχέτιση MWR και FDG-PET

- Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΔT και SUVmax ($R=0.44$, $p=0.004$) για όλες ($n=42$) τις καρωτίδες.

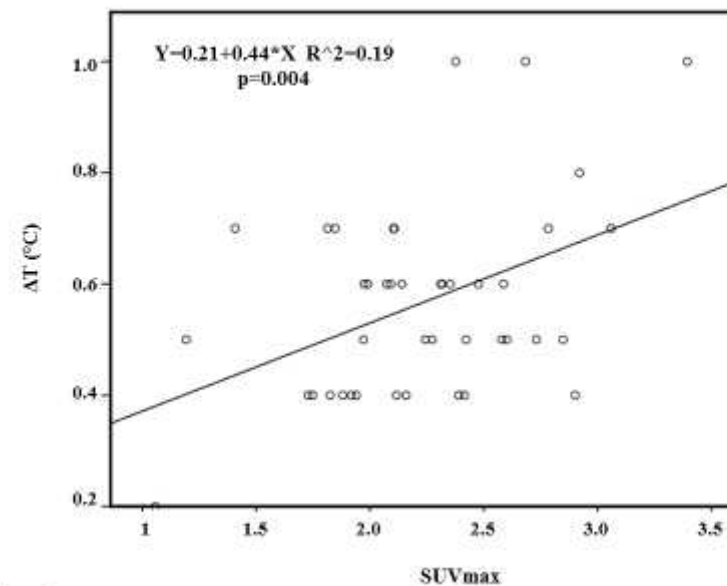


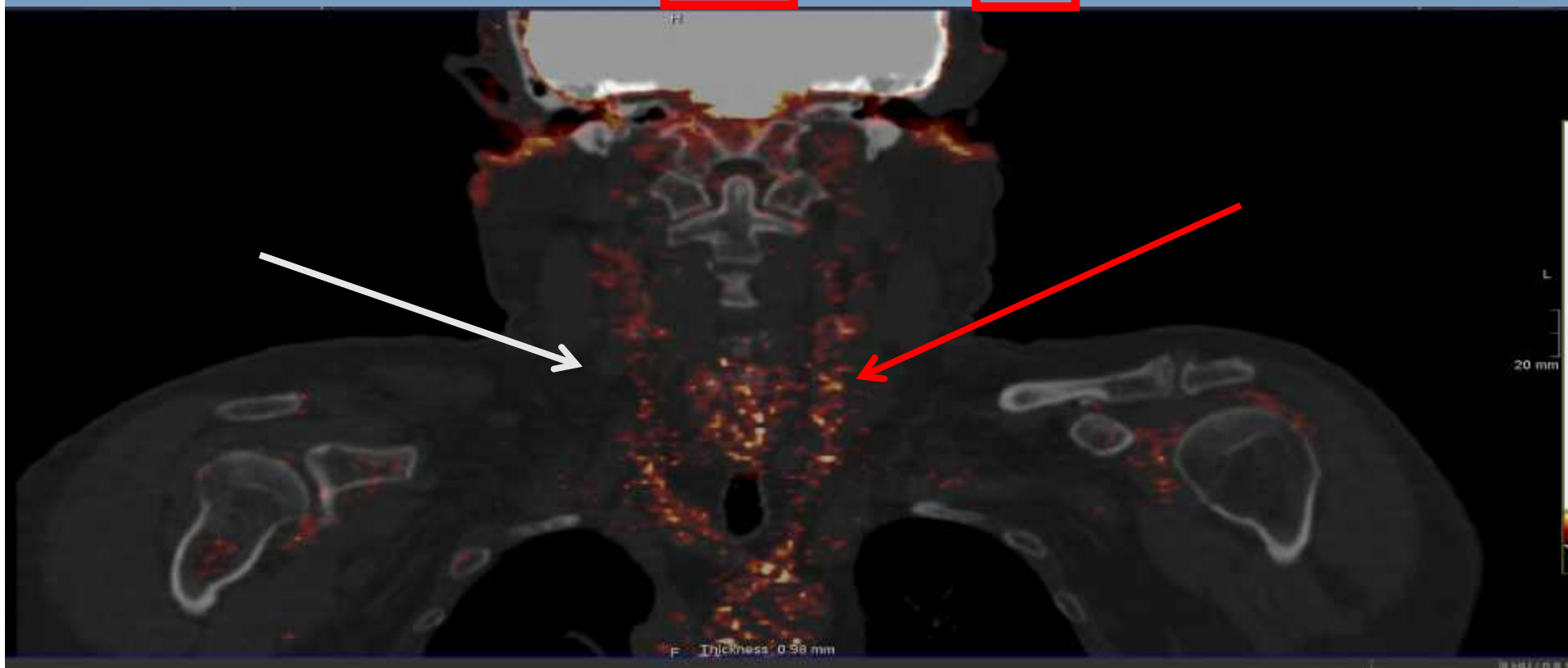
Figure 1



Αποτελέσματα
θερμομέτρησης:
 $\Delta T_{αρ} = 0,7^{\circ}C$,
 $\Delta T_{δε} = 0,5^{\circ}C$



	L C SUVmax	L B	TBR L	R C SUVmax	R B	TBR R
114	2.46	1.63	1.51	3.21	1.66	1.93
115	2.66	1.48	1.79	2.1	1.44	1.46
116	2.35	1.64	1.43	2.34	1.58	1.48
117	2.67	1.77	1.50	2.32	1.61	1.44
118	2.79	1.8	1.55	2.13	1.76	1.21
BIF 119	2.81	1.79	1.57	2.3	1.8	1.28
120	2.37	1.79	1.32	2.61	1.9	1.37
121	2.36	1.82	1.29	2.34	1.8	1.3
122	2.38	1.89	1.26	2.79	1.67	1.67
123	2.4	1.94	1.24	3.04	1.66	1.83
124	2.44	2.2	1.10	2.85	1.85	1.54



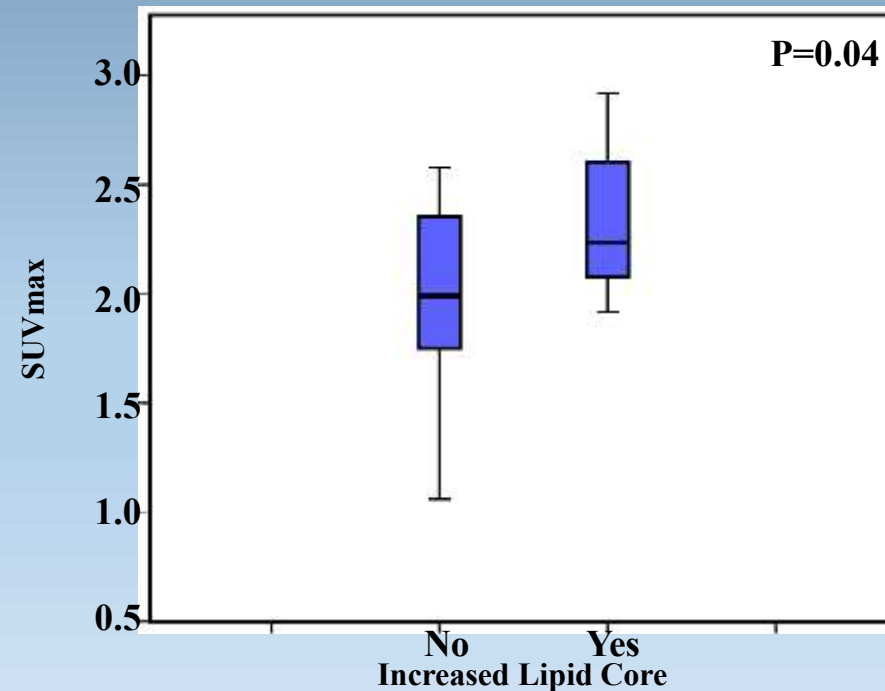


Ιστολογικά ευρήματα



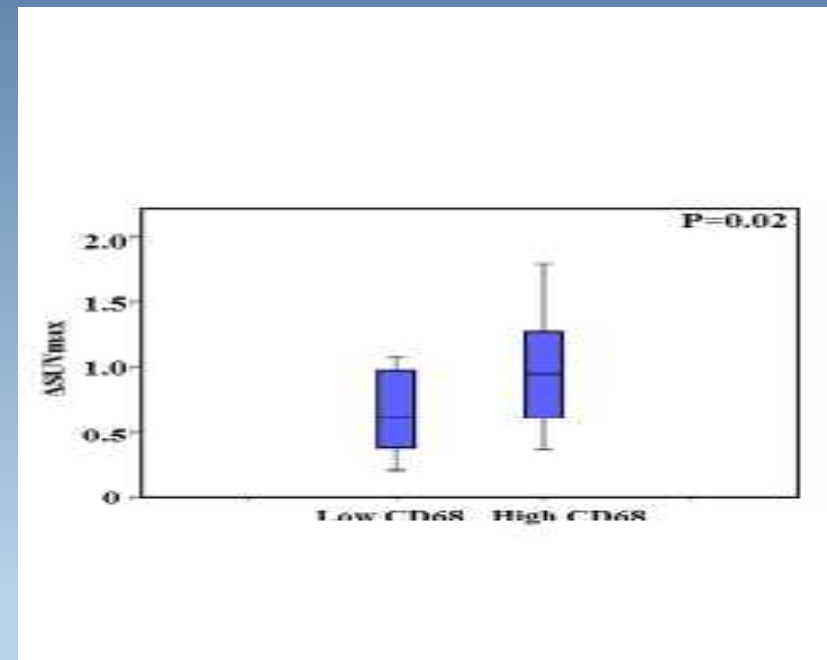
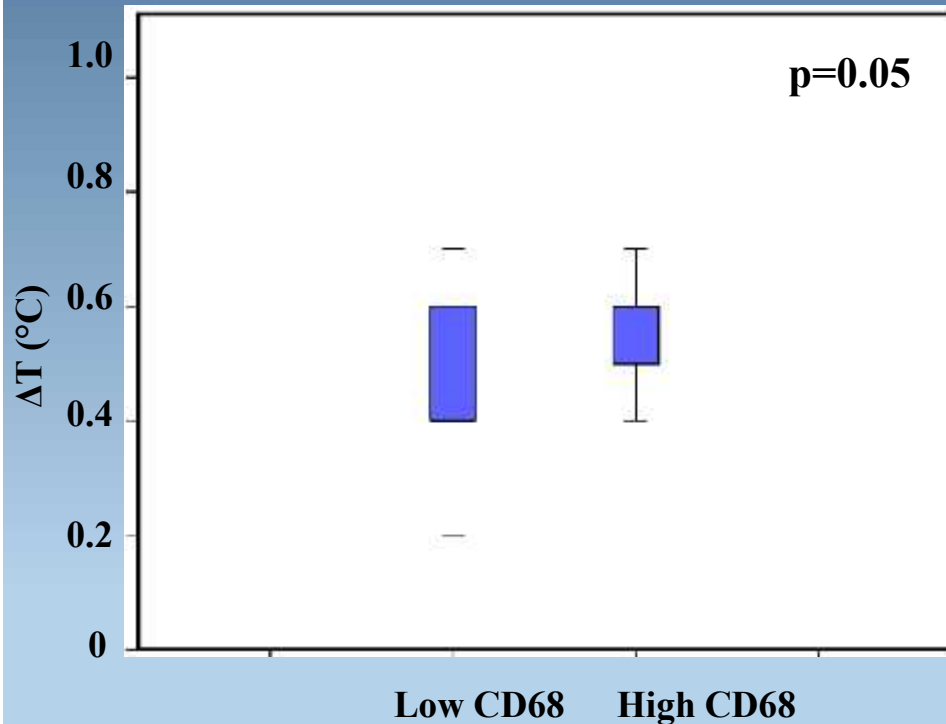
- Καρωτιδικές πλάκες με αυξημένο λιπώδη πυρήνα παρουσίασαν αυξημένη πρόσληψη FDG σε σχέση με πλάκες με μειωμένη έκταση λιπώδους πυρήνα (2.28 ± 0.46 vs 1.96 ± 0.47 , $p=0.04$).

Increased Lipid Core



Ιστολογικά ευρήματα

Καρωτιδικές πλάκες με αυξημένη έκφραση αντισωμάτων CD68 παρουσίασαν μεγαλύτερη θερμική ετερογένεια και πρόσληψη FDG (0.59 ± 0.11 vs. $0.50 \pm 0.20^\circ\text{C}$, $p=0.05$, και 1.30 ± 1.06 vs. 0.64 ± 0.31 , $p=0.02$, αντίστοιχα).



Συμπεράσματα

- Η απουσία συσχέτισης μεταξύ του βαθμού της στένωσης και της έντασης της φλεγμονής, όπως εκτιμήθηκε από την πρόσληψη FDG και τη MWR καταδεικνύει τη συμπληρωματικότητα ανατομικών και λειτουργικών διαγνωστικών μεθόδων καθώς και την ποικιλία των εμπλεκόμενων στην αθηρωματική διαδικασία μηχανισμών.
- Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων του FDG-PET και της MWR, η οποία επιβεβαιώνεται από τα ιστολογικά ευρήματα.