

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 29ΗΣ ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1988

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΜΕΡΙΚΑ

ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΩΣΗ — ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΟΜΙΛΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΕΠΙΣΤΕΛΛΟΝΤΟΣ ΜΕΛΟΥΣ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ

Κ. ΠΑΡΙ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗ

Ἡ ἀρτηριοσκλήρωση προκαλεῖ μιὰ δραματική ἀλλοίωση τῶν ἀρτηριῶν μας.

Καταλήγει στὴν καταστροφή τοῦ κανονικοῦ λεπτοῦ ἐλαστικοῦ τοιχώματός τους, καὶ στὴν ἀντικατάστασή του ἀπὸ ἓνα πολὺ παχύτερο τοίχωμα ποὺ ἀποτελεῖται ἀπὸ τεράστιες μάζες μυϊκῶν κυττάρων, λίπους, κολλαγόνου (τῆς σκληρῆς οὐσίας τοῦ οὐλώδους ἱστοῦ) καὶ ἀσβεστίου. Ἐὰν παρομοιάσουμε τὴν κανονικὴ ἀρτηρία μὲ ἓναν ἐλαστικὸ σωλῆνα ἀπὸ καουτσούκ μὲ λεπτὸ τοίχωμα καὶ μεγάλο αὐλὸ, ἡ ἀρτηριοσκληρωτικὴ ἀρτηρία μοιάζει μὲ ἓνα ἀμαγεύρευτο μακαρόνι μὲ πολὺ παχύτερο τοίχωμα καὶ ἀντιστοίχως μικρότερο αὐλὸ, καὶ εἶναι ἀκαμπτη καὶ εὐθραυστη.

Δύο εἶναι οἱ κυριώτερες καταστρεπτικὲς συνέπειες τῆς ἀρτηριοσκλήρωσης:

1) μιὰ χρόνια ἔλλειψη ὀξυγόνου καὶ θρεπτικῶν ὑλῶν (« ἰσχαιμία ») στὸ ὄργανο ποὺ τροφοδοτεῖται ἀπὸ τὴν στενωμένη ἀρτηρία καὶ ποὺ ὀδηγεῖ μὲ τὰ χρόνια στὴν ἀτροφία τοῦ ὄργάνου αὐτοῦ, ὅποιοδῆποτε καὶ ἂν εἶναι (καρδιά, ἐγκέφαλος, νεφρὸς κλπ.), καὶ 2) ἀκόμη χειρότερα, ἡ ἀρτηριοσκλήρωση προκαλεῖ συχνὰ μιὰ ξαφνικὴ θρόμβωση (δηλαδὴ ἓνα ξαφνικὸ πῆξιμο τοῦ αἵματος) ποὺ δημιουργεῖ ἀπόφραξη τοῦ ἀρτηριακοῦ σωλῆνος καὶ ἐπομένως ἀπόλυτη παύση παροχῆς ὀξυγόνου καὶ νέκρωση τοῦ ὄργάνου ποὺ τροφοδοτεῖται ἀπὸ τὴν μπλοκαρισμένη ἀρτηρία (π.χ. ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου ἢ τοῦ ἐγκεφάλου).

Γι' αὐτοὺς τοὺς λόγους ἡ ἀρτηριοσκλήρωση εἶναι σήμερα ἡ ὑπ' ἀριθμὸν μία αἰτία θανάτου μετὰ τὴν ἡλικία τῶν 50 στὶς βιομηχανικὰ καὶ οἰκονομικὰ προηγμένες κοινωνίες. Μαζὶ μὲ τὴν ὑπέρταση προκαλεῖ περισσότερους θανάτους ἀπὸ ὅλες τὶς

ἄλλες ἀσθένειες καὶ τὰ ἀτυχήματα μαζί (μετὰ τὰ 50). Εἶναι τὸ κυριώτερο σημερινὸ ὄριο στὸ μῆκος τῆς ζωῆς τῶν περισσοτέρων ἀνθρώπων.

Θὰ ἀρχίσω τὴ συζήτηση περιγράφοντας σύντομα τὸ τελικὸ προϊόν: τὴν «ἀρτηριοσκληρωτικὴ πλάκα» ποὺ λέγεται ἀλλιῶς καὶ «ἀθήρωμα». Τὸ ἀθήρωμα εἶναι μιὰ πολὺπλοκὴ ἱστολογικὴ δομὴ ποὺ δημιουργεῖται σὲ διάφορα στάδια ἀπὸ τὰ ἐπόμενα 7 φαινόμενα: 1. Μιὰ εἰσβολὴ ἀφθόνου λίπους μέσα στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα¹, λίπους ποὺ συσσωρεύεται ἐν μέρει μεταξὺ κυττάρων (δηλαδὴ εἶναι ἐξωκυτταρικό) καὶ ἐν μέρει μπαίνει καὶ μέσα στὰ κύτταρα (δηλαδὴ εἶναι ἐνδοκυτταρικό). Τὸ πρῶτο εἶναι ἐν μέρει ἄμορφο, ἐν μέρει κρυσταλλικό, ἐνῶ τὸ δεύτερο προσλαμβάνεται ἀπὸ δύο εἶδη κυττάρων: λεῖα μυϊκὰ κύτταρα (ποὺ εἶναι μόνιμοι κάτοικοι τοῦ τοιχώματος) καὶ μονοκύτταρα (ποὺ εἶναι μετανάστες ἀπὸ τὸ αἷμα). Καὶ τὰ δύο αὐτὰ εἶδη κυττάρων ὅταν γεμίσουν λίπος ὀνομάζονται «ἀφροκύτταρα». 2. Ἕνας ἔντονος πολλαπλασιασμός τῶν λεῖων μυϊκῶν κυττάρων ποὺ παράγει ἓνα παχὺ μυϊκὸ κάλυμμα (μιὰ «κάψα») πάνω ἀπὸ τὴ φωλιὰ τοῦ λίπους. 3. Μιὰ βαθμιαία καταστροφὴ τοῦ μυο-ελαστικοῦ ἀρτηριακοῦ τοιχώματος ἀπὸ τὴ συνεχῆ ἐπέκταση τῆς μάζας τοῦ λίπους, ἡ ὁποία προχωρεῖ ἀπὸ τὰ μέσα πρὸς τὰ ἔξω, μέχρις ὅτου μιὰ μέρα διασχίσει τὰ τελευταῖα στρώματα καὶ φθάσει στὸν ἔξω χιτῶνα. 4. Μιὰ τεράστια ἀμυντικὴ παραγωγὴ σκληροῦ κολλαγόνου ἀπὸ τὰ λεῖα μυϊκὰ κύτταρα ποὺ περιβάλλον τὴ φωλιὰ τοῦ λίπους ἀπὸ ὅλες τὶς πλευρὲς, ἔτσι ὥστε στὸ τέλος τόσο ἡ κάψα ποὺ σκεπάζει τὸ λίπος ὅσο καὶ ὁ ἱστός ποὺ τὸ περικυκλώνει μεταβάλλονται σὲ ἓνα σκληρὸ οὐλῶδες περίβλημα πλούσιο σὲ κολλαγόνο. 5. Ἐναπόθεση ἀσβεστίου στὴ φωλιὰ τοῦ λίπους καὶ στὸ κολλαγονικὸ περίβλημα ποὺ ὅταν εἶναι ἀφθονή μπορεῖ νὰ «ἀπολιθώσει» κυριολεκτικὰ τὴν ἀρτηριοσκληρωτικὴ ἐστία. 6. Μιὰ εἰσβολὴ τριχοειδῶν ἀγγείων τοῦ ἔξω χιτῶνα στὸ ἐσωτερικὸ τοῦ ἀθηρώματος ὅταν ἡ μάζα τοῦ λίπους διασχίσει ὅλο τὸ

1. Περιληπτικά, στὸ φυσιολογικὸ τοίχωμα μιᾶς μεγάλης ἀρτηρίας διακρίνουμε τοὺς ἑξῆς τρεῖς κλασσικοὺς χιτῶνες ἀπὸ τὰ μέσα πρὸς τὰ ἔξω: 1) ἓνα λεπτότατο μονοκυτταρικὸ στρώμα ἀπὸ πλακωτὰ κύτταρα ποὺ ἐπενδύει τὴν ἐσωτερικὴ ἐπιφάνεια τῆς ἀρτηρίας σὰν ταπετσαρία καὶ ἀποτελεῖ τὸ σύνορο-φράγμα μεταξὺ τοῦ αἵματος καὶ τοῦ τοιχώματος, τὸ λεγόμενο «ἐνδοθήλιο», 2) πολλὰ ἐναλλασσόμενα στρώματα λεῖων μυϊκῶν κυττάρων καὶ ἐλαστικῶν μεμβρανῶν ποὺ στὸ σύνολό τους ἀποτελοῦν τὸν «μέσο χιτῶνα» (τὰ 95% περίπου τοῦ ὅλου τοιχώματος), καὶ 3) τὸν «ἔξω χιτῶνα», ἓναν συνεκτικὸ ἱστὸ σὰν βαμβάκι ποὺ περιέχει τὰ μικρὰ τριχοειδῆ «ἀγγεῖα τοῦ ἀγγείου», αὐτὰ τρέφουν τὸ ἔξω ἥμισυ τοῦ μέσου χιτῶνα καὶ ἀποχετεύουν καὶ τὸ λεμφατικὸ ὕγρὸ τοῦ ἀρτηριακοῦ τοιχώματος.

πάχος τοῦ τοιχώματος καὶ φθάσει μέχρι τὸν ἔξω χιτῶνα. 7. Μιὰ συγκέντρωση λεμφοκυττάρων (τῶν ἀμυντικῶν κυττάρων ποὺ παράγουν ἀντισώματα) στὸν ἔξω χιτῶνα, ἀκριβῶς κάτω ἀπὸ τὸ σημεῖο διατρήσεως τοῦ τοιχώματος ἀπὸ τὴ μάζα τοῦ λίπους Ἡ λεμφοκυτταρική αὐτὴ συγκέντρωση προφανῶς ἀποτελεῖ μιὰ ἀντίδραση αὐτοανοσίας ἐναντίον προϊόντων διασπάσεως τοῦ λίπους.

Τόσο ἡ σειρὰ ἐμφανίσεως τῶν πρώτων δύο βασικῶν ἀλλοιώσεων ὅσο καὶ ἡ σχετικὴ ποσότης ὄλων τῶν ἀλλοιώσεων ποικίλλει ἀνάλογα μὲ τὶς περιστάσεις. Μπορεῖ π.χ. νὰ ἐμφανισθεῖ πρώτα ἡ εἰσβολὴ τοῦ λίπους καὶ μετὰ ὁ πολλαπλασιασμός τῶν μυϊκῶν κυττάρων, ἢ νὰ συμβεῖ τὸ ἀντίστροφο. Ἐπίσης, τὸ τελικὸ προϊόν μπορεῖ νὰ καταλήξει σὲ περισσότερο λίπος παρὰ κολλαγόνο ἢ τὰνάπαλιν. Τέλος, πολλὲς φορὲς τὸ ἀθήρωμα συμπιέζεται πρὸς τὰ ἔξω, ὥστε ὁ αὐλὸς νὰ μένει στρογγυλὸς (ἂν καὶ πολὺ μικρότερος).

Μιὰ ἀπὸ τὶς χειρότερες τελικὲς ἀλλαγὲς τῆς ἀρτηριοσκληρωτικῆς ἐστίας εἶναι ἡ ἐξέλκωση, ὅπου ἔχουμε πλήρη νέκρωση καὶ θρυμματισμὸ τῆς κήφας, τῆς ὁποίας τὰ κομμάτια ξεκολλοῦν ἀπὸ τὸ ὑπόλοιπο ἀθήρωμα καὶ τὸ μεταβάλλουν σὲ ἔλκος. Πάνω ἀπὸ τὸ ἔλκος αὐτὸ τὸ αἷμα πῆζει, δηλαδὴ θρομβώνεται.

Μετὰ ἀπὸ αὐτὴν τὴν εἰσαγωγὴν μποροῦμε τώρα νὰ ἐξετάσουμε τοὺς τρεῖς πρωταρχικοὺς βιολογικοὺς παράγοντες ποὺ σύμφωνα μὲ τὶς σύγχρονες γνώσεις μας δημιουργοῦν τὸ τελικὸ ἀρτηριοσκληρωτικὸ προϊόν (τὸ ἀθήρωμα), δηλαδὴ τὴν Ὑπερλιπαιμία, τὴν Ἀρτηριακὴ Βλάβη καὶ τὴν Ἀρτηριακὴ Θρόμβωση.

Ὁ ρόλος τοῦ πρώτου παράγοντα, τῆς Ὑπερλιπαιμίας, ἔχει ἀποδειχθεῖ χημικά, ἐπιδημιολογικά καὶ πειραματικά.

Ἡ χημικὴ ἀπόδειξη βασίζεται στὴν ἀνακάλυψη τοῦ ὅτι οἱ λιποπρωτεΐνες¹ ποὺ συσσωρεύονται στὰ ἀθέρωματα δὲν παράγονται τοπικά στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα ἀλλὰ στὸ ἔντερο καὶ στὸ ἥπαρ ἀπὸ ὅπου εἰσέρχονται στὸ αἷμα

1. Ἐπειδὴ τὰ περισσότερα λίπη (τριγλυκερίδια, χολεστερίνη) δὲν διαλύονται στὸ νερό, ὁ ὀργανισμὸς τὰ ἐνώνει μὲ πρωτεΐνες, δημιουργώντας τὶς «λιποπρωτεΐνες», γιγαντιαία μόρια ποὺ εἶναι ὑδροδιαλυτὰ καὶ ἐπομένως μποροῦν νὰ κυκλοφορήσουν στὸ αἷμα, μεταφερόμενα ἀπὸ τοὺς τόπους τῆς παραγωγῆς στοὺς τόπους τῆς καταναλώσεως ἢ ἀποθηκεύσεώς τους. Ὑπὸ ὀρισμένες συνθήκες ὀρισμένες λιποπρωτεΐνες διεισδύουν ἀπὸ τὸ αἷμα στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα, ὅπου σιγὰ-σιγὰ ἀποσυντίθενται, ἀπελευθερώνοντας μεταξὺ ἄλλων καὶ ἀδιάλυτη χολεστερίνη, ἡ ὁποία σχηματίζει κρυστάλλους ποὺ μένουν ἐφ' ὅρου ζωῆς μέσα στὸ τοίχωμα.

καὶ ἀπὸ τὸ αἷμα μετὰ διεισδύουν στὸ τοίχωμα. Ἔτσι π.χ. ξέρουμε σήμερα ὅτι οἱ λιποπρωτεΐνες τῶν ἀθηρωμάτων εἶναι μυριακά οἱ ἴδιες μὲ ὀρισμένες λιποπρωτεΐνες τοῦ αἵματος, ὅτι ἅμα ἀλλάζουμε τὶς ποσοτικές σχέσεις ὀρισμένων λιπιδίων στὸ αἷμα ἀλλάζουμε ἀνάλογα καὶ τὶς ποσοτικές τους σχέσεις στὰ ἀθηρώματα, καὶ ὅτι ὅταν ἐνέσουμε ἐνδοφλεβίως ραδιενεργές λιποπρωτεΐνες τὶς βρίσκουμε μετὰ ἀπὸ λίγο στὰ ἀθηρώματα.

Ἡ ἐπιδημιολογικὴ ἀπόδειξη βασίζεται στὸ στατιστικὰ θεμελιωμένον σημερινὸ εὔρημα (πὺν προῆλθε ἀπὸ τὴ συνεργασία πολλῶν ἐρευνητικῶν κέντρων καὶ ἀπὸ τὶς δύο πλευρές τοῦ Ἀτλαντικοῦ) ὅτι 1) ὅσο πὺν ὕψηλὸ τὸ μέσο ἐπίπεδο τῶν λιποειδῶν οὐσιῶν στὸ αἷμα ἐνὸς δεδομένου πληθυσμοῦ, τόσο περισσότερη ἀρτηριοσκληρώση ἀναπτύσσει ὁ πληθυσμὸς αὐτός, καὶ 2) ὅταν τὸ ὕψηλὸ ἐπίπεδο τῶν λιποειδῶν χαμηλωθεῖ γιὰ ἀρκετὸ καιρὸ μὲ διαιτητικὰ ἢ φαρμακολογικὰ μέσα, τότε ἐλαττώνονται σημαντικὰ οἱ κλινικὲς ἐκδηλώσεις τῆς ἀρτηριοσκληρώσεως στὸν ἴδιο πληθυσμό.

Τέλος, ἡ πειραματικὴ ἀπόδειξη βασίζεται στὸ γεγονὸς ὅτι ὅταν δημιουργήσουμε μιὰ ὑπερλιπαιμία γιὰ 2-3 μῆνες σὲ μερικὰ θηλαστικὰ ἢ πουλιά, τότε τὰ ζῶα αὐτὰ ἀναπτύσσουν ἀποθέματα λίπους στὰ τοιχώματα τῶν ἀγγείων τους, ἀποθέματα πύ, ὅπως στὴν ἀνθρώπινη ἀρτηριοσκληρώση ἐντοπίζονται ὄχι στὶς φλέβες ἀλλὰ στὶς ἀρτηρίες, ὅχι στὰ μικρὰ ἀρτηρίδια, ἀλλὰ στὶς μεγάλες ἀρτηρίες, καὶ κάνουν τὴν πρώτη ἐμφάνισή τους σὲ ἀρτηριακὰ τμήματα ἐκτεθειμένα σὲ ἰδιαίτερη αἰμοδυναμικὴ (μηχανικὴ) ἐπιβάρυνση ὅπως π.χ. στὶς διχάλες, ὅπου δημιουργοῦνται ἰσχυροὶ στρόβιλοι στὸ ρεῦμα τοῦ αἵματος. Τὰ πρωτοποριακὰ πειράματα σὲ αὐτὸ τὸ πεδίο ἔγιναν ἀπὸ Ρώσους ἐρευνητὲς (Ignatowski, Anitschkow κ.ἄ.) στὶς ἀρχές τοῦ αἰῶνα μας σὲ κουνέλια μὲ δίαιτα πλούσια σὲ χολεστερίνη. Ἡ πειραματικὴ αὐτὴ μαρτυρία ἀποτελεῖ ἴσως τὸ ἰσχυρότερον ἀπὸ τὰ τρία ἐπιχειρήματα ὑπὲρ τοῦ ὁλοῦ τῆς ὑπερλιπαιμίας, διότι ἡ καλύτερη ἴσως ἀπόδειξη τοῦ ὅτι γνωρίζουμε τὴν αἰτία ἐνὸς φυσικοῦ φαινομένου εἶναι ἡ ἰκανότης μας νὰ ἀναπαράγουμε οἱ ἴδιοι τὸ φαινόμενο αὐτὸ ὅποτε θέλουμε.

Ἐν τούτοις, ἐπὶ μισὸν αἰῶνα οἱ περισσότεροι παθολογοανατόμοι ἀρνήθηκαν νὰ παραδεχθοῦν τὰ ἀποθέματα λίπους στὶς ἀρτηρίες κοινῶν θηραμένων μὲ τροφὴ πλούσια σὲ χολεστερίνη ὡς γνήσια πειραματικὰ ἰσοδύναμα τῆς ἀνθρώπινης ἀρτηριοσκληρώσεως, γιὰ τοὺς ἑξῆς δύο λόγους: 1) ἐπειδὴ οἱ πειραματικὲς αὐτὲς ἀλλοιώσεις δὲν ἀναπαρήγαγαν τὰ πολύπλοκα χαρακτηριστικὰ τοῦ προχωρημένου ἀνθρωπίνου ἀθηρώματος πύν περιέγραφα προηγουμένως — ἦταν ἀπλῶς μερικὰ στρώματα ἀφροκτυτάρων κάτω ἀπὸ τὸ ἐνδοθήλιο, καὶ 2) ἐπειδὴ τὰ πειραματικὰ

άποθέματα λίπους απαιτούσαν αφύσικα ύψηλά επίπεδα χολεστερίνης στο αίμα για τη δημιουργία τους (π.χ. 1000-2000 mg^o/l), επίπεδα που δεν συναντούμε στους περισσότερους ανθρώπους που αναπτύσσουν αρτηριοσκλήρωση.

Στά τελευταία 25 χρόνια όμως έγινε δυνατό να εξουδετερωθούν όλες οι αντιρρήσεις έναντι της ισοδυναμίας των πειραματικών αλλοιώσεων με την ανθρώπινη αρτηριοσκλήρωση διότι απέδείχθησαν δύο πράγματα:

Το π ρ ω τ ο ήταν ότι μπορούμε να αναπαράγουμε σε όρισμένα ζώα όλα τα πολύπλοκα χαρακτηριστικά του προχωρημένου ανθρώπινου αθηρώματος όταν εκθέσουμε τις αρτηρίες τους επί αρκετά μακρό χρονικό διάστημα σε υπερλιπαιμία. Έμεις βρήκαμε ότι τα πιο προχωρημένα αθηρώματα ανθρώπινου τύπου (μέχρι την τελευταία ανατομική τους λεπτομέρεια) μπορούν να παραχθούν σε κουνέλια (τα πιο ευαίσθητα στην χολεστερίνη θηλαστικά) με διαλείπουσα υπερλιπαιμία μέσα σε όκτω μήνες, ενώ οι Bruce Taylor και Forrest Kendall κατάφεραν να δημιουργήσουν αρκετά προχωρημένα αθηρώματα σε πιθήκους και σκυλιά αντιστοίχως (ζώα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην χολεστερίνη) με μερικά χρόνια υπερλιπαιμίας (βλέπε λεπτομερή τεκμηρίωση των ανωτέρω πειραματικών ερρημάτων στο βιβλίο μας «Experimental Atherosclerosis» Elsevier Publications, Amsterdam, London & New York, 1965).

Το δ ε υ τ ε ρ ο ήταν ότι μπορούμε να παράγουμε αρτηριοσκλήρωση πειραματικά με πολύ λίγη υπερλιπαιμία και πολύ γρήγορα, όταν η υπερλιπαιμία δράσει επί αρτηριών που έχουν υποστεί οποιαδήποτε τοπική β λ ά β η του τοιχώματός τους.

Οι πρώτες ενδείξεις του ρόλου του δευτέρου αυτού πρωταρχικού παράγοντος, δηλαδή της αρτηριακής βλάβης, στην αθηρογένεση¹ προήλθαν από τις ποιοτικές και μακροσκοπικές παρατηρήσεις του SSolowjen και του Anitschkow, λίγο μετά τον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο, που βρήκαν ότι όταν προκάλεσαν υπερλιπαιμία σε κουνέλια, των οποίων οι αρτηρίες είχαν προηγουμένως προσβληθεί με τοπικό καντηριασμό ή με άδρεναλίνη, τα αποθέματα λίπους εντοπίστηκαν ακριβώς στα σημεία της βλάβης του τοιχώματος.

Σε σειρά πειραμάτων με ποσοτικές (βιοχημικές) και ιστολογικές μεθόδους στο εργαστήριό μας που άρχισαν το 1956 όχι μόνον επιβεβαιώσαμε τις ποιοτικές παρατηρήσεις του SSolowjen, του Anitschkow και άλλων, αλλά επιπλέον βρήκαμε ότι η διαφορά των ειδών αρτηριακή βλάβη 1) επιταχύνει την εναπόθεση λίπους, 2)

1. Αθηρογένεση ονομάζεται η γένεση των αθηρωμάτων, δηλ. η δημιουργία της αρτηριοσκλήρωσης.

τὴν καθιστᾷ δυνατὴ μὲ πολὺ λιγότερη ὑπερλιπαιμία, καὶ 3) τὴν συνοδεύει μὲ ἔντονο πολλαπλασιασμό μεϊκῶν κυττάρων, πολὺ πιὸ γρήγορα ἀπὸ αὐτὸν ποὺ προκαλεῖ ἡ χρόνια ὑπερλιπαιμία μόνη. Ἔτσι π.χ. διαπιστώσαμε ὅτι, ἐνῶ στὰ κουνέλια ἀπαιτοῦνται ἕξι ἐβδομάδες χολεστερινικῆς διαίτης καὶ ἕνα τελικὸ ἐπίπεδο χολεστεριναιμίας τῶν 500-600 mg^o/ο γιὰ τὴν ἀνάπτυξη πρωτῶν ἐστιῶν μὲ ἀφροκύνταρα μονάχα, ὅταν οἱ ἀρτηρίες τοὺς ἔχουν ὑποστῇ προηγουμένως μιὰ ὁποιαδήποτε βλάβη, τότε ἀναπτύσσουν ἐστίες μὲ ἀφροκύνταρα καὶ μὲ πολλαπλασιασμό μυοκυττάρων μέσα σὲ μόνον τρεῖς ἐβδομάδες χολεστερινικῆς διαίτης καὶ μὲ ἕνα τελικὸ ἐπίπεδο χολεστεριναιμίας τῶν μόνον 150 mg^o/ο! Καὶ στοὺς ἐπίμυς, τὰ πιὸ χολεστερινάντοχα θηλαστικά ποὺ γνωρίζουμε, 6 ἐβδομάδες χολεστεριναιμίας μὲ τελικὸ ἐπίπεδο 600mg^o/ο δὲν προκαλοῦν καμμιὰ ἀπολύτως ἀλλοίωση στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα, ἐνῶ ὅμα οἱ ἀρτηρίες τοὺς ἔχουν βλαφθεῖ (π.χ. μὲ ὑπερασβεστιαιμία), τότε τὰ ζῶα αὐτὰ ἀναπτύσσουν ἐκτεταμένα ἀρτηριακὰ ἀποθέματα λίπους μ α ζ ἰ μὲ ἔντονο μυοκυτταρικὸ πολλαπλασιασμό μέσα σὲ δύο ἐβδομάδες καὶ μὲ μόνο 150 mg^o/ο χολεστερίνης στὸ αἷμα.

Δύο βασικὰ ἐρωτήματα ἐπήγασαν ἀπὸ τὰ ὅσα ἀναφέραμε: 1) μὲ ποιοὺ τρόπου ἡ ἀρτηριακὴ βλάβη ἀξάνει τὴν ἐναπόθεση λίπους; καὶ 2) μὲ ποιοὺ τρόπο προκαλεῖ τὸν πολλαπλασιασμό τῶν μυοκυττάρων;

Μιὰ ἀπάντηση στὸ πρῶτο πρόβλημα μᾶς δόθηκε, ὅταν γιὰ πρώτη φορὰ τὸ ἐξετάσαμε μὲ τὸ ἠλεκτρονικὸ μικροσκόπιο: Ὅταν ἐνέσαμε ἐνδοφλεβίως πολλές φορὲς σφαιρίδια λιποπρωτεϊνῶν ἀπὸ κροκὸ αὐγοῦ σὲ ὑγιεῖς ἐπίμυς, οὔτε ἕνα σφαιρίδιο δὲν διέσχισε τὸ ἀκέραιο ἐνδοθήλιο γιὰ νὰ εἰσβάλει στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα. Ὅταν ὅμως βλάψαμε πρῶτα τὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα καὶ μετὰ ἐνέσαμε τίς λιποπρωτεῖνες, ἀνακαλύψαμε ὅτι ἡ βλάβη εἶχε ἀνοίξει μικρὰ χάσματα μεταξὺ ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων ἐπιτρέποντας τὴ μαζικὴ εἰσβολὴ λιποπρωτεϊνικῶν σφαιριδίων στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα μέσα σὲ 5 λεπτὰ μετὰ ἀπὸ μιὰ μονάχα ἐνδοφλέβιο ἔνεση! Καὶ ἐπιπλέον ἡ βλάβη εἶχε προκαλέσει ἕναν ἔντονο διπλασιασμό μυοκυττάρων.

Τέτοια καὶ ἄλλα ὅμοια ἀποτελέσματα μᾶς ἔκαναν νὰ προτείνουμε τὴν ἐξῆς ὑπόθεση στὸ Πρῶτο Διεθνὲς Συμπόσιο Ἀρτηριοσκλήρωσεως τοῦ Τόκιο τὸ 1969: Κανονικὰ πολὺ λίγα γιγαντιαῖα μόρια σὰν τίς λιποπρωτεῖνες καὶ πρωτεῖνες διασχίζουν τὸ παχὺ καὶ συνεχὲς ἀρτηριακὸ ἐνδοθήλιο γιὰ νὰ μποῦν στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα —τὰ περισσότερα ἐγκαταλείπουν τὴν κυκλοφορία διασχίζοντας τὸ ἐξαιρετικὰ λεπτὸ καὶ διάτρητο σὰν κόσκινος ἐνδοθήλιο τῶν τριχοειδῶν καὶ φλεβιδίων γιὰ νὰ μποῦν στὰ κύτταρα τῶν σπλάγχχνων (αἱμοποιητικὰ ὄργανα, ἥπατοκύτταρα, ἐντερικὸ ἐπιθήλιο, καρδιὰ κ.λπ.) ὅπου χρησιμοποιοῦνται ἐπειγόντως ὡς δομικὲς μονάδες γιὰ τὴν συνεχῆ ἀνανέωση τῶν κυτταρικῶν μεμβρανῶν καὶ ὡς καύσιμος ὕλη. Ὅταν ὅμως ἡ ἀρτηρία βλαφθεῖ κατὰ κάποιον τρόπο, τότε ἡ βλάβη «ἀνοίγει

πόρτες» στο ένδοθηλιακό φράγμα της, πόρτες διὰ μέσου τῶν ὁποίων τὰ λιποπρωτεϊνικά καὶ πρωτεϊνικά μόρια πλημμυρίζουν γιὰ πρώτη φορά τὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα. Καὶ προτείνουμε ἐπὶ πλέον ὅτι καὶ ἡ ἴδια ἡ χρόνια ὑπερλιπαιμία πρέπει μὲ τὸν καιρὸ νὰ δρᾷ ὡς ἀρτηριακὴ βλάβη, διότι γνωρίζουμε ὅτι μπορεῖ νὰ δημιουργήσῃ ἀρτηριοσκληρώση καὶ μόνη της, χωρὶς τὴ βοήθεια ἄλλων παραγόντων, ἂν τῆς δώσουμε ἀρκετὸ καιρό.

Γιὰ νὰ ἰδοῦμε ἐὰν ἡ ὑπόθεση αὐτὴ ἀληθεύει, χορηγήσαμε ἀπὸ τὸ στόμα σὲ κουνέλια ραδιενεργὸ χολεστερίνη ἔτσι ὥστε νὰ παράγουν ραδιομαρκαρισμένες λιποπρωτεΐνες στὸ ἕτερό τους, καὶ μετὰ παρακολοθησαμε τὶς κινήσεις τῶν ραδιομαρκαρισμένων αὐτῶν μορίων στὰ τοιχώματα τῶν διαφόρων ἀγγείων μὲ ἡλεκτρονιομικροσκοπικὴ αὐτοραδιογραφία. Τὰ ἀποτελέσματά μας ἐπιβεβαίωσαν τὴν ὑπόθεση πὸν προτείνουμε, διότι βρήκαμε ὅτι, ἐνῶ πολὺ λίγα λιποπρωτεϊνικά μόρια διέσχισαν τὸ ἐνδοθήλιο ὕγιων ἀρτηριῶν γιὰ νὰ μποῦν στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα, διέσχισαν ἀθρόα τὸ πολὺ λεπτὸ καὶ διάτρητο ἐνδοθήλιο τριχοειδῶν ἀγγείων γιὰ νὰ μποῦν στὰ κύτταρα τῶν σπλάγχχνων (π.χ. τῆς καρδιᾶς καὶ τοῦ ἥπατος). "Όταν ὁμως τὸ ἀρτηριακὸ ἐνδοθήλιο εἶχε προηγουμένως προσβληθεῖ καὶ ἀλλοιωθεῖ ἀπὸ μία χρόνια ὑπερλιπαιμία ἐπὶ μῆνῶν, τότε τὰ λιποπρωτεϊνικά μόρια διέσχισαν ἀθρόα τὸ ἀλλοιωμένο ἀπὸ τὴν ὑπερλιπαιμία ἀρτηριακὸ ἐνδοθήλιο καὶ εἰσέβαλαν στὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα μὲ τρεῖς διαφορετικοὺς τρόπους: 1) κατευθεῖαν διὰ μέσου τοῦ ἀλλοιωμένου ἐνδοθηλιακοῦ κυτταροπλάσματος, 2) διὰ μέσου στενῶν χασμάτων μεταξὺ ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων πὸν εἶχαν δημιουργηθεῖ ἀπὸ τὴν ἐπίδραση τῆς ὑπερλιπαιμίας, καὶ 3) ὡς ἐπιβάτες μέσα στὸ κυτταροπλάσμα μεταναστευτικῶν μονοκυττάρων πὸν εἶχαν προσλάβει λιποπρωτεΐνες στὸ αἷμα καὶ διείσδυσαι μετὰ στὸ τοίχωμα διὰ μέσου στενῶν χασμάτων μεταξὺ ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων. Εἴχαμε ὅμοια ἀποτελέσματα ὅταν χρησιμοποιήσαμε τὴν ὑπέρταση καὶ τὴν ὀρονοσία ὡς ἀρτηριακὰ προσβολὰς (ἀντὶ γιὰ τὴν χρόνια ὑπερλιπαιμία) καὶ ὅταν χορηγήσαμε ραδιο-αλβουμίνη, δηλαδὴ ραδιοπρωτεΐνη, ὡς τὸ μακρομόριο ὑπὸ μελέτην (ἀντὶ γιὰ ραδιολιποπρωτεΐνη). "Ας σημειώσουμε ὅτι σὲ παράλληλα συμπεράσματα ὅσον ἀφορᾷ τὴν ἠδῆ ἡμετέραν διαπερατότητα τοῦ ἀρτηριακοῦ ἐνδοθηλίου γιὰ λιποπρωτεΐνες μετὰ τὴν ἐπίδραση χρόνιας ὑπερλιπαιμίας ὁδήγησαν καὶ οἱ ἀνεξάρτητες ποσοτικὲς ραδιοχημικὲς μελέτες τοῦ Adams καὶ τοῦ Gore.

"Όσον ἀφορᾷ τὸ δεύτερο πρόβλημα, τὸν τρόπο μὲ τὸν ὁποῖον ἡ ἀρτηριακὴ βλάβη προκαλεῖ ἔντονο πολλαπλασιασμὸ μονοκυττάρων, ἔρευνες σὲ πολλὰ κέντρα τὰ τελευταῖα χρόνια μᾶς ἔδειξαν ὅτι ἡ βλάβη δρᾷ — ἀνάλογα μὲ τοὺς στόχους της— μὲ δύο γενικὸς μηχανισμούς, ἓναν τοπικὸ καὶ ἓναν αἱματογενῆ. Ὁ τοπικὸς μηχανισμὸς συνίσταται στὴν ἀπώλεια ἀντιμιτωτικῶν οὐσιῶν πὸν ἐκκρί-

νονται ἀπὸ τὸ ἀκέραιο ἐνδοθήλιο καὶ τὰ ἀκέραια μονοκύτταρα καὶ δροῦν σὰν ξα συνεχὲς φρένο πὺν ἀναχαιτίζει τὸν κυτταρικὸν πολλαπλασιασμόν. Ἡ βλάβη τοῦ ἐνδοθηλίου ἢ τῶν μονοκυττάρων σταματᾷ τὴν παραγωγήν τῶν ἀντιμιτωτικῶν αὐτῶν οὐσιῶν¹ καὶ ξεφρενέει τὸν πολλαπλασιασμόν. Ὁ αἱματογενὴς μηχανισμὸς ἀπ' τὴν ἄλλην μερίαν συνίσταται στὴν εἰσροὴν μιτογόνων οὐσιῶν ἀπὸ τὸ αἷμα στὸ τοίχωμα ὅταν ἡ βλάβη «ἀνοίξει πόρτες» στὸ ἐνδοθηλιακὸ φράγμα. Γνωρίζουμε σήμερα τουλάχιστον τρεῖς μιτογόνους οὐσίες πὺν κυκλοφοροῦν διαλυτὲς στὸ αἷμα, δηλαδὴ ὀρισμένες λιποπρωτεῖνες, πρωτεῖνες (σὰν τὴν ἰνσουλίνη) καὶ πολυπεπτίδες (σὰν τὴν ἀργινίνη-βαζοπρεσίνη), καὶ δύο πὺν παράγονται ἀπὸ ὀρισμένα κύτταρα τοῦ αἵματος, δηλαδὴ τὸ μιτογόνο τῶν μονοκυττάρων καὶ τὸ μιτογόνο τῶν αἱμοπεταλίων.

Ὁφείλουμε νὰ τονίσουμε ὅτι ἀπὸ τοὺς πολυαριθμοὺς τύπους ἀρτηριακῶν προσβολῶν πὺν μελετοῦνται σήμερα μὲ πειραματόζωα σὲ διάφορα ἐργαστήρια, μόνον ἐκεῖνοι πὺν μπορεῖ νὰ ἀποδειχθεῖ ὅτι λαβαίνουν χώρα στὸν ἀνθρώπινον ὄργανισμόν καὶ ὅτι ἐπιδροῦν στὶς ἀνθρώπινες ἀρτηρίες μὲ τὴν ἴδια ἔντασιν καὶ διάρκειαν μὲ τὴν ὁποία βλάπτουν τὶς ἀρτηρίες πειραματοζῶων, εἶναι δυνατόν νὰ συμβάλουν στὴν παθογένεσιν τῆς ἀνθρώπινης ἀρτηριοσκληρώσεως — ὅλοι οἱ ἄλλοι εἶναι τεχνητὰ ἐργαστηριακὰ προϋόντα πὺν δὲν ἔχουν καμμία σχέση μὲ τὴν ἀνθρώπιναν ἀρτηριοσκληρώσιν. Μὲ τὰ κριτήρια πὺν μόλις ἀνέφερα, ἀναγνωρίζουμε σήμερα ὅτι οἱ ἐξῆς ἑπτὰ κατηγορίες προσβολῶν μποροῦν νὰ βλάψουν ἀνθρώπινες ἀρτηρίες: 1) οἱ στροβιλισμοὶ τοῦ αἵματος στὶς διακλαδώσεις τῶν ἀγγείων κ.λπ. (δηλαδὴ αἱμοδυναμικὲς, ρεολογικὲς ἐπιδράσεις), 2) ἡ ὑπέρτασις, 3) ὀρισμένοι διηθητοὶ τοῖς, 4) ὀρισμένες μεταβολικὲς ἀνωμαλίαις ὅπως π.χ. ἡ χρόνια ὑπερλιπαιμία, ἡ ὀξέωσις τῶν διαβητικῶν καὶ ἡ ὑπεραγγειοτενσιναιμία (τῶν ὁποίων τὶς ἐπιδράσεις ἐπὶ τοῦ ἐνδοθηλίου τεκμηριώσαμε μὲ τὸ ἡλεκτρονικὸν μικροσκόπιο στὸ ἐργαστήριόν μας), ἡ σπάνια ὁμοκυστιναιμία κ.ἄ., 5) ἀνοσικὲς προσβολὲς τοῦ ἑτερο-ανοσικοῦ ἢ αὐτο-ανοσικοῦ τύπου (δηλαδὴ κυτταροτοξικὰ συμπλέγματα ἀντιγόνου-ἀντισώματος, ἢ ἀντιαρτηριακὰ ἀντισώματα καὶ λεμφοκύτταρα πὺν ἀναπτύσσονται ὅταν ὀρισμένες ξένες χημικὲς οὐσίες προσκολλοῦνται στὴν ἐπιφάνειαν ἐνδοθηλιακῶν κυττάρων ἔτσι ὥστε τὰ τελευταῖα νὰ φαίνονται «ξένα» στὸ ἀνοσικὸν μας σύστημα), 6) ὀρισμένα ἐξωγινῇ δηλητήρια ὅπως π.χ. ἡ νικοτίνη, καὶ 7) ἡ ἀπόφραξις τῶν λεμφατικῶν «ἀγγείων» τοῦ ἀγγείου» καὶ ἐπομένως ἡ μὴ ἀποχέτευσις τοῦ λεμφατικοῦ ὕγρου τοῦ τοιχώματος στὸν ἔξω χιτῶνα τῆς ἀρτηρίας.

1. Μιτογόνες οὐσίες εἶναι οὐσίες πὺν ἐρεθίζουν τὸν πολλαπλασιασμόν (τὴ μίτωσιν) κυττάρων.

Σχεδόν όλοι οί άνωτέρω τύποι τής βλάβης, όταν δροϋν ύπό ανθρώπινες συνθήκες έντάσεως καί διαρκείας προκαλοϋν ή μιá λειτουργική αύξηση τής διαπερατότητος τοϋ ένδοθηλίου, ή έναν έκφυλισμό τών ένδοθηλιακών κυττάρων, ή μιá χαλάρωση τών ένδοθηλιακών άρμών (τών δεσμών μεταξύ γειτονικών ένδοθηλιακών κυττάρων) πού καταλήγει στη δημιουργία μικρών στενών χασμάτων στο ένδοθήλιο. Κανένas τους δέν προκαλεϊ πλήρες ξεφλούδισμα όλοκλήρου τοϋ ένδοθηλίου με έπακόλουθα επένδυση τής άποφλοιωμένης έσωτερικής αρτηριακής επιφάνειας από ένα παχύ στρώμα αίμοπεταλίων, έτσι όπως συμβαίνει μετά τή ριζική μηχανική απόξεση τής άορτής πειραματοζώνων με ένα μπαλόνι στο άκρο ενός ένδο-αρτηριακού καθετήρος (τό χειρισμό τοϋ Baumgartner). Καί όμως, επειδή ό δραματικός αυτός πειραματικός χειρισμός προκαλεϊ έναν έντονο καί άστραπιαίο πολλαπλασιασμό μυοκυττάρων λόγω τής έκτοξεύσεως ενός ισχυροϋ μιτογόνου από τις μυριάδες τών αίμοπεταλίων πού προσκολλοϋνται στην άπογυμνωμένη αρτηριακή επιφάνεια, αρκετοί νεώτεροι έρευνητές νομίζουν σήμερα ότι τό πρωταρχικό γεγονός στην ανθρώπινη αθηρογένεση είναι μιá αποφλοίωση τοϋ ένδοθηλίου με επακόλουθα αίμοπεταλική επένδυση τής άπογυμνωμένης αρτηριακής επιφάνειας — παρ' όλον ότι δέν έχουμε ακόμη καμμία απολύτως ένδειξη ότι μιá τέτοια ένδοθηλιακή αποφλοίωση συμβαίνει στα πρώτα στάδια τής ανθρώπινης αρτηριοσκλήρωσης.

Γι' αυτό πρόσφατα εξέτάσαμε για πρώτη φορά με τό ήλεκτρονικό μικροσκόπιο εκατοντάδες κατά σειράν τομές πολλών πρωΐμων καί προχωρημένων ανθρώπινων αθηρωμάτων σε αρτηρίες φρέσκες προερχόμενες από έγχείρηση καί επεξεργασμένες με ιδιαίτερη μεθοδολογία πού απέκλειε σχεδόν τελείως τήν τεχνητή απόλεια τοϋ ένδοθηλίου τους (όπως π.χ. συμβαίνει λίγες ώρες μετά τό θάνατο). Τα αποτελέσματά μας ήταν πολύ ένδιαφέροντα. Ένώ δέν βρήκαμε καμμία αποφλοίωση ένδοθηλίου καί προσκόλληση αίμοπεταλίων στα πρώτα στάδια τής αρτηριοσκλήρωσης, ανακαλύψαμε μικρές έστίες αποφλοιώσεως καί αίμοπεταλικής προσκόλλήσεως στις νεκρές επιφάνειες μερικών πολύ προχωρημένων αθηρωμάτων πού βρίσκονταν στο τελευταίο τους στάδιο — έπομένως ή αποφλοίωση δέν είναι πρώιμο γεγονός αλλά κάτι πού μπορεί νά συμβεί άργά στο τελευταίο στάδιο τής αρτηριοσκλήρωσης σε μερικά αθηρώματα πού αρχίζουν νά αποσυντίθενται. Από τήν άλλη μεριά είδαμε συχνές έκφυλιστικές αλλαγές τοϋ ένδοθηλίου (δηλαδή λιπορή καί ύδρωπική αλλοίωση καί χαλαρωμένους ένδοθηλιακούς άρμούς), όπως προκαλοϋνται καί πειραματικά από όρισμένες αρτηριακές προσβολές (π.χ. τήν υπερλιπαιμία, τήν υπέρταση, τήν όξέωση κ.λπ.). Τέτοιες αλλαγές αναπόφευκτα αύξάνουν τή διαπερατότητα τοϋ ένδοθηλίου καί έννοοϋν τόν πλημμυρισμό τοϋ τοιχώματος

ἀπὸ λιποπρωτεΐνες καὶ ὅλα τὰ μιτογόνα τοῦ αἵματος (συμπεριλαμβανομένου καὶ τοῦ διολυτοῦ μέρους τοῦ αἰμοπεταλικοῦ μιτογόνου).

Πρέπει τώρα νὰ ἀσχοληθοῦμε καὶ μὲ τὸν τρίτο καὶ τελευταῖο πρωταρχικὸ παράγοντα, τὴν Ἀρτηριακὴ θρόμβωση, πὺν ἐμφανίζεται ἀργὰ στὴν πορεία τῆς ἀθηρογενέσεως. Γνωρίζαμε ἀπὸ πολὺν καιρὸ ὅτι ἡ θρόμβωση ἀναπτύσσεται σχεδὸν πάντα σὲ ἀρτηριοσκληρωτικὲς ἀρτηρίες — σχεδὸν ποτὲ σὲ ὑγιῆ ἀγγεῖα. Ἀλλὰ ὁ μηχανισμὸς μὲ τὸν ὁποῖο ἡ ἀρτηριοσκλήρωση προκαλεῖ τὴ θρόμβωση ἦταν οὐσιαστικὰ ἄγνωστος. Στὶς λίγες περιπτώσεις στὶς ὁποῖες ἡ θρόμβωση ἀναπτυσσόταν πάνω σὲ ἐξελκωμένα ἀθηρώματα δὲν ὑπῆρχε πρόβλημα. Ἀλλὰ στὶς περισσότερες περιπτώσεις ἡ θρόμβωση λάβαινε χώρα πάνω ἀπὸ μιὰ φαινομενικὰ ἀκέραιη κάψα ἐνὸς προχωρημένου ἀθηρώματος μὲ αἰμορραγία στὸ ἐσωτερικὸ του. Καμμιά ἀπὸ τὶς τρεῖς θεωρίες πὺν προσπάθησαν νὰ λύσουν αὐτὸ τὸ αἶνιγμα (δηλ. ἡ θεωρία τῆς ὑπερπηκτικότητος τοῦ αἵματος, τῆς τοπικῆς στάσεως τοῦ αἵματος καὶ τῆς αἰμορραγίας τριχοειδῶν πὺν εἰσβάλλουν στὸ ἐσωτερικὸ τοῦ ἀθηρώματος ἀπὸ τὸν αὐλὸ) δὲν συμβιβάζονταν μὲ ὅλα τὰ γνωστὰ δεδομένα καὶ δὲν μπορούσε ἐπομένως νὰ ἀποδειχθεῖ.

Ἐπειδὴ ὅμως τὸ 1960 καὶ 1961 μπορέσαμε νὰ δημιουργήσουμε πειραματικὰ θρόμβους στὴν ἐπιφάνεια προχωρημένων ἀθηρωμάτων καὶ συγχρόνως αἰμορραγίες στὸ ἐσωτερικὸ τους προκαλώντας μικροσκοπικὰ ρήγματα στὴν κάψα τῶν ἀθηρωμάτων αὐτῶν μὲ ἕνα συνδυασμὸ ἐνδοθηλιοτοξικῶν καὶ ἄλλων οὐσιῶν, τὸ θεωρήσαμε δυνατὸ ὅτι ἴσως καὶ στὸν ἄνθρωπο, ὅπως στὰ πειραματόζώα μας, οἱ θρόμβοι νὰ προκαλοῦνται ἀπὸ μικροσκοπικὰ ρήγματα τῆς κάψας, ρήγματα μέσω τῶν ὁποίων λίγο αἷμα εἰσβάλλει στὸ ἐσωτερικὸ τῶν πλακῶν προτοῦ αὐτὰ σφραγισθοῦν ἀπὸ θρόμβους — διότι ὁ φυσιολογικὸς προσορισμὸς τῶν θρόμβων εἶναι νὰ σφραγίζουν ρήγματα τοῦ τοιχώματος τῶν ἀγγείων. Λόγω τοῦ μικροσκοπικοῦ τους μεγέθους ὅμως τέτοια ρήγματα θὰ μπορούσαν νὰ ἀνακαλυφθοῦν μονάχα μὲ πολλὰς κατὰ σειράν τομές.

Γι' αὐτὸ πρὶν ἀπὸ 25 χρόνια ἐξετάσαμε ἄνω τῶν 50.000 πλήρεις κατὰ σειράν τομὲς ὁλοκλήρου τοῦ θρομβωμένου τμήματος 20 στεφανιαίων ἀρτηριῶν στὸ St. Louis, καὶ ἀμέσως μετὰ 10 ἐγκεφαλικῶν ἀρτηριῶν στὸ Βανκούβερ. Βρήκαμε ὅτι πραγματικὰ οἱ περισσότερες αἰμορραγίες εἶχαν προκληθεῖ ἀπὸ μικροσκοπικὰ ρήγματα τῆς κάψας τῶν ἀθηρωμάτων καὶ ὅτι ὅλοι οἱ θρόμβοι ἀντιπροσώπευαν σφραγίσματα τῶν ρηγμάτων αὐτῶν. Τὰ εὑρήματά μας αὐτὰ ἔχουν ἔκτοτε ἐπιβεβαιωθεῖ καὶ ἀπὸ ἑπτὰ ἄλλους ἐρευνητὲς στὴ Ἀντικὴ Γερμανία, Ἑνωμένες Πολιτεῖες τῆς Ἀμερικῆς, Ἀγγλία, Δανία καὶ Σοβιετικὴ Ἑνωση (Sinapius, Friedman & Boenkamp, Chapman, Liebow, Davies & Thomas, Falk, Vichert).

Τί προκαλεί αυτά τα ρήγματα; Δέν ξέρουμε ακόμη. Τὸ μέλλον θὰ μᾶς δείξει ἂν προκαλοῦνται ἀπὸ μηχανικὲς ἀνοσικὲς ἢ χημικὲς προσβολὲς πὺν θίγουν τὸ ἐνδοθήλιο καὶ τὰ μυοκύτταρα τῆς κάρφας, ἢ ἀπὸ μοριακὲς ἀλλαγὲς τοῦ κολλαγόνου τῆς κάρφας πὺν τὸ κάνουν μὲ τὸν καιρὸ πιδ εὐθραυστο καὶ τὸ συρρικνώνουν ὥστε νὰ σχίζεται. Οἱ πρόσφατες ἠλεκτρονιομικροσκοπικὲς μας ἐρευνες ἀσφαλῶς δείχνουν ὅτι ἡ νέκρωση καὶ ἐξαφάνιση τῶν κυττάρων τῆς κάρφας ἀποτελοῦν ἓναν ἀπὸ τοὺς μηχανισμοὺς πὺν εὐνοοῦν τὴν ἀποσύνθεση τῆς ἐπιφανείας τοῦ ἀθηρώματος καὶ ἐπομένως τὴν ἔναρξη τῆς ρήξεώς του.

Τὸ ἐνδιαφέρον εἶναι ὅτι, ὅταν ὁ θρόμβος δὲν ἀποφράζει τελείως τὸ ἀγγεῖο, ἐπενδύεται ἀπὸ ἐνδοθήλιο καὶ εἰσβάλλεται ἀπὸ λεῖα μυϊκὰ κύτταρα πὺν παράγον ἄφθοно κολλαγόνο καὶ τὸν μεταβάλλουν σὲ ἓναν οὐλώδη ἱστό ὁ ὁποῖος ἐνώνεται μὲ τὸν οὐλώδη ἱστὸ τῆς κάρφας τοῦ ἀθηρώματος ἀπὸ κάτω του. Ἔτσι αὐξάνεται σημαντικὰ τὸ πάχος τῆς κάρφας, καὶ ἡ θρόμβωση ἀπὸ ἀποτελέσμα τοῦ ἀθηρώματος μεταβάλλεται καὶ σὲ αἰτία τῆς περαιτέρω σημαντικῆς αὐξήσεως τοῦ ὄγκου του.

Τελειώνοντας, νομίζω ὅτι ὅλα ὅσα γνωρίζουμε σήμερα γιὰ τὴν παθογένεση τῆς ἀρτηριοσκληρώσεως μποροῦν νὰ ἐκφραστοῦν ἀκόμη μὲ τὴν ἐξῆς ἀπλοῦστατη ἐξίσωση πὺν εἶχαμε προτείνει πρὶν ἀπὸ 23 χρόνια:

$$\text{ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΩΣΗ} = (\text{ΥΠΕΡΛΙΠΑΙΜΙΑ} \times \text{ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ}) + \text{ΘΡΟΜΒΩΣΗ}$$

Αὐτὴ ἡ ἐξίσωση μᾶς δείχνει ὅτι μποροῦμε νὰ ἀναπτύξουμε ἀρτηριοσκληρώση μὲ πολλὴ ὑπερλιπαιμία καὶ λίγη ἢ καθόλου βλάβη, ἢ μὲ πολλὴ βλάβη καὶ λίγη ἢ καθόλου ὑπερλιπαιμία, καὶ ἐπιπλέον ὅτι κάθε ἀθήρωμα πὺν δημιουργεῖται ἀπὸ τοὺς δύο αὐτοὺς παράγοντες μπορεῖ νὰ αὐξήσῃ τὴ μάζα του σημαντικὰ πορᾶγοντας θρόμβους πᾶνω στὴν ἐπιφάνειά του πὺν μεταβάλλονται σὲ οὐλώδη ἱστὸ καὶ ἐνσωματώνονται στὴν κάρφα του.

Ἡ προφύλαξη καὶ ἡ θεραπεία ἀπορρέουν αὐτομάτως ἀπὸ τὴν παθογένεση πὺν συνοψίσαμε. Πρέπει νὰ ἐξουδετερώνουμε τὴν ὑπερλιπαιμία καὶ τὴν ἀρτηριακὴ βλάβη ὅπου τίς βρίζουμε — πράγμα τὸ ὁποῖο ἤδη ἐφαρμόζεται μὲ ἐπιτυχία τίς περισσότερες φορές. Ἡ προφύλαξη εἶναι φυσικὰ πιδ εὐκόλη, πιδ φθιγὴ καὶ πιδ ἀποτελεσματικὴ σὲ μεγάλη κλίμακα ὡς κοινωνικὸς στόχος. Εἶναι δηλαδὴ πιδ εὐκόλο νὰ ἐμποδίσουμε τὴ γέννηση τῆς ἀρτηριοσκληρώσεως (μὲ τὴν εὐρεῖα ἐκπαίδευση τοῦ πληθυσμοῦ καὶ τὸ σωσιδ τρόπο ζωῆς) παρὰ νὰ καταπολεμήσουμε αὐτὴ τὴν πάθηση ὅταν ἔχει ἤδη ἐκδηλωθεῖ σημαντικὰ. Ὅσον ἀφορᾷ τὴν θεραπεία στοὺς ἀνθρώπους πὺν ἤδη ἔχουν ἀρτηριοσκληρώση, ἀπὸ ὅ,τι ξέρουμε σήμερα τὸ καλύτερο πὺν μποροῦμε νὰ ἐπιδιώξουμε εἶναι νὰ σταματήσουμε τὴν

περαιτέρω επέκταση της παθήσεως σὲ ἀριθμὸ καὶ ὄγκο ἐστιῶν, νὰ ἐμποδίσουμε τὴ θρόμβωση, καὶ ἴσως νὰ προωθήσουμε τὴν ἀπορρόφηση μερικῶν πρωτῶν ἐστιῶν. Τὰ προχωρημένα ἀθηρώματα δὲν ἐξαφανίζονται. Σὲ αὐτοὺς δὲ ποὺ ἔχουν πολὺν προχωρημένη ἀρτηριοσκληρώση, μερικὲς χειρουργικὲς ἐπεμβάσεις σὰν τὴν παράκαμψη τῆς στενωμένης στεφανιαίας ἀρτηρίας μποροῦν νὰ χαρίσουν ἀρκετὰ χρόνια ζωῆς. Δὲν ὑπάρχει ὅμως ἀμφιβολία ὅτι ὅποτε εἶναι δυνατὸ πρέπει νὰ προτιμοῦμε τὶς φυσιολογικὲς μεθόδους προφυλάξεως καὶ θεραπείας ἀπὸ τὶς φαρμακολογικὲς. Δὲν εἶναι ρεαλιστικὸ οὔτε ἀκίνδυνο νὰ ὑποβάλουμε ἑκατοντάδες ἑκατομμύρια ἀνθρώπων μιὰ ὁλόκληρη ζωὴ στὴν καθημερινὴ λήψη φαρμάκων. Γιὰ τὴν συντριπτικὴ πλειοψηφία τῶν ἀνθρώπων ὁ πιὸ ρεαλιστικὸς στόχος εἶναι νὰ νίκοιτο ἕναν σωστὸ τρόπο ζωῆς ποὺ ἀποφεύγει τὴ γένεση τῆς ὑπερλιπιδαιμίας καὶ τῆς ἀρτηριακῆς βλάβης — ἐκτὸς βέβαια ἀπ' τοὺς λίγους τῶν ὁποίων ἡ ὑπερλιπιδαιμία καὶ ἡ βλάβη εἶναι κληρονομικὲς καὶ ἀπαιτοῦν φαρμακολογικὴ θεραπεία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ἡ ὀγκώδης διεθνὴς βιβλιογραφία τοῦ ἀνωτέρου θέματος ἀναφέρεται λεπτομερῶς καὶ μὲ κριτικὴ ἀξιολόγηση στὶς ἐξῆς τέσσερις δημοσιεύσεις:

1. *Experimental Atherosclerosis (An illustrated monograph)*, by P. Constantinides. Elsevier Publications. Amsterdam, London & New York, 1965.
2. *Ultrastructural Pathobiology (An illustrated monograph)*, by P. Constantinides. Elsevier Publications. Amsterdam, New York & Oxford, 1984.
3. *Atherosclerosis - A General Survey & Synthesis (An invitee review)*, by P. Constantinides. *Survey & Synthesis of Pathology Research* 3, 477-498 (1984).
4. «Neue Aspekte zur Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose aus pathologisch - anatomischer Sicht» (Eine eingeladene Übersicht) von P. Constantinides. *Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin* 43, 257-261 (1988).