

Άορτική στένωση - Παθοφυσιολογία

Γεώργιος Εύθ. Τρανταλής

Καρδιολόγος, Έπιμελητής Κ.Υ. Καλυβίων, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Κωνσταντίνος Π. Τούτουζας

Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Άνδρέας Γ. Συνετός

Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Γεώργιος Σπ. Λάτσιος

Έπιμελητής Έπεμβατικός Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Μαρία Ι. Δρακοπούλου

Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Βασιλική Γ. Πενεσοπούλου

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Μαρία Στ. Ξανθοπούλου

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Κωνσταντίνος Ε. Σταθογιάννης

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Γεώργιος Δ. Οικονόμου

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

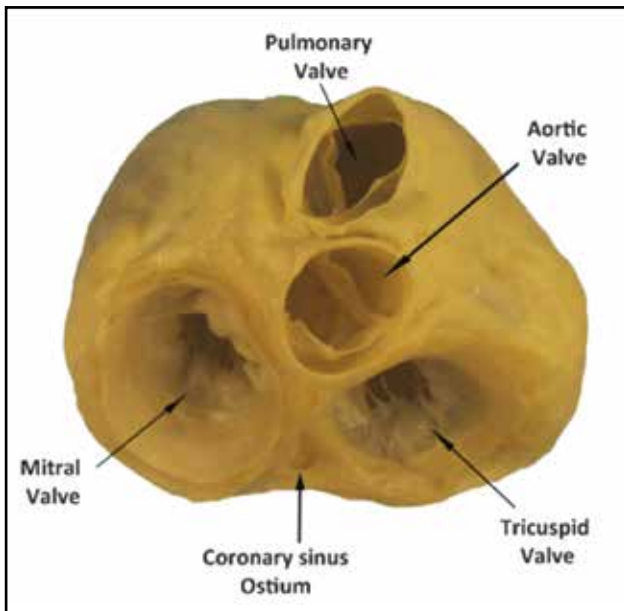
Μαρία Γ. Καρμπαλιώτη

Έπιστ. Συνεργάτης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"

Η άορτική βαλβίδα (ΑοV) είναι μία από τις τέσσερις καρδιακές βαλβίδες (μιτροειδής, πνευμονική και τριγλώχινα οι άλλες τρεις). Βρίσκεται στη ρίζα της άορτης, ή όποια συνδέει τὸ χώρο ἐξόδου (LVOT) τῆς ἀριστερῆς κοιλίας με τὴν ἀνιούσα ἀορτὴ καὶ ἡ κύρια λειτουργία της εἶναι νὰ ἐπιτρέπει τὴ ροὴ αἵματος ἀπὸ τὴν ἀριστερὴ κοιλία (LV) στὴ συστηματικὴ κυκλοφορία κατὰ τὴ διάρκεια τῆς συστολῆς, ὅταν ἀνοίγει ἡ βαλβίδα, καὶ νὰ ἀποτρέπει τὴν ἐπανέσοδο αἵματος στὴν LV κατὰ τὴ διάρκεια τῆς διαστολῆς, ὅταν ἡ βαλβίδα κλείνει^{1,2}. Ἡ ΑοV βρίσκεται στὸ καρδιακὸ κέντρο (ὅταν κοιτάζει κάποιος τὴν καρδιὰ ἀπὸ πάνω) καὶ σχετίζεται με ὅλους τοὺς καρδιακοὺς θαλάμους, τὶς ἄλλες τρεῖς βαλβίδες, τὸ κοιλιακὸ καὶ κολπικὸ διάφραγμα καὶ τὸ σύστημα ἀγωγιμότηας τῆς καρδιάς. Σὲ σχέση με τὴ ρίζα τῆς ἀορτῆς, ἡ μιτροειδὴς βαλβίδα τοποθετεῖται ὀπίσθια καὶ ἀριστερά, ἡ τριγλώχινα βαλβίδα κάτω καὶ πρὸς τὰ δεξιὰ καὶ ἡ πνευμονικὴ βαλβίδα πρόσθια καὶ ἀριστερά^{1,3}, ὅπως φαίνεται στὴν Εἰκόνα 1.

Οἱ βαλβίδες σταθεροποιοῦνται καὶ ὑποστηρίζονται ἀπὸ τὸν ἰνώδη σκελετὸ τῆς καρδιάς, μίᾶ δομὴ κατασκευασμένη ἀπὸ πυκνὸ ἰνώδη ἴστό, ποὺ διαχωρίζει τοὺς κόλπους ἀπὸ τὶς κοιλίες καὶ περιβάλλει κάθε βαλβίδα σχηματίζοντας τὸν δακτύλιο, ὁ ὁποῖος λειτουργεῖ ὡς βάση στήριξης τοῦ καρδιακοῦ μυός⁵. Ἡ ἀορτικὴ βαλβίδα ἀποτελεῖται ἀπὸ τοὺς τρεῖς κόλπους τοῦ Valsalva, τὶς τρεῖς ἀορτικὲς πτυχῆς καὶ τὰ τρία ἰνώδη διαφυλλικὰ τρίγωνα (commisures). Οἱ τρεῖς κόλποι τοῦ Valsalva εἶναι οἱ χώροι ἀνάμεσα σὲ κάθε πτυχὴ

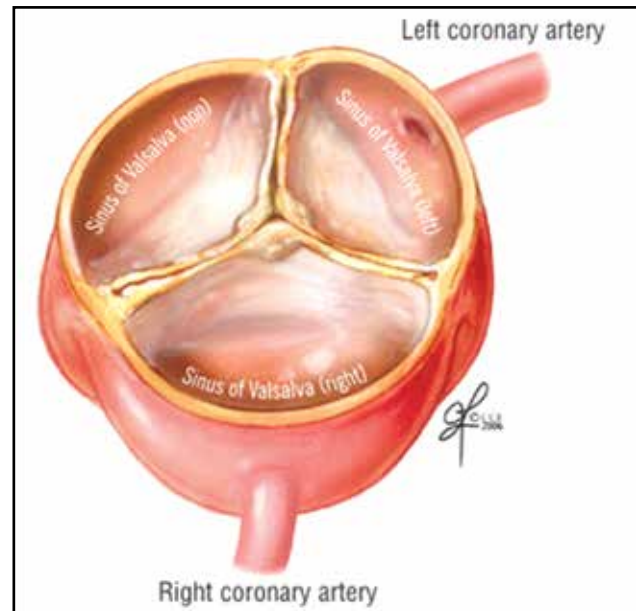
Οἱ βαλβίδες σταθεροποιοῦνται καὶ ὑποστηρίζονται ἀπὸ τὸν ἰνώδη σκελετὸ τῆς καρδιάς, μίᾶ δομὴ κατασκευασμένη ἀπὸ πυκνὸ ἰνώδη ἴστό, ποὺ διαχωρίζει τοὺς κόλπους ἀπὸ τὶς κοιλίες καὶ περιβάλλει κάθε βαλβίδα σχηματίζοντας τὸν δακτύλιο, ὁ ὁποῖος λειτουργεῖ ὡς βάση στήριξης τοῦ καρδιακοῦ μυός⁵. Ἡ ἀορτικὴ βαλβίδα ἀποτελεῖται ἀπὸ τοὺς τρεῖς κόλπους τοῦ Valsalva, τὶς τρεῖς ἀορτικὲς πτυχῆς καὶ τὰ τρία ἰνώδη διαφυλλικὰ τρίγωνα (commisures). Οἱ τρεῖς κόλποι τοῦ Valsalva εἶναι οἱ χώροι ἀνάμεσα σὲ κάθε πτυχὴ



Εικόνα 1. Εικόνα ανθρώπινης καρδιάς, με τους κόλπους και τις μεγάλες αρτηρίες, που δείχνει τη σχέση μεταξύ των τεσσάρων βαλβίδων στη βάση της καρδιάς⁴.

και στην επιφάνεια του τοιχώματος της αορτικής ρίζας, που σχηματίζει τρεις διογκώσεις, το καθένα από τα όποια αντιστοιχεί στην αντίστοιχη κόγχη¹ (Εικόνα 2). Η κορυφογραμμή στην κορυφή των κόλπων σχηματίζει έναν κυκλικό, καλά καθορισμένο δακτύλιο, που αποτελείται από το πάχος του αορτικού τοιχώματος, ο οποίος ονομάζεται κολποσωληνώδης συμβολή (sinotubular junction) και αντιπροσωπεύει το σημείο μετάβασης της αορτικής ρίζας στην ανιούσα αορτή^{6,7}. Οί κόλποι παρέχουν τον απαραίτητο χώρο για το άνοιγμα των πτυχών κατά τη διάρκεια της συστολής⁴. Επιπλέον, στίς περισσότερες από τις περιπτώσεις, δύο από τους κόλπους του Valsalva στεγάζουν τα στόμια της αριστερής και δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας ακριβώς κάτω από την κολποσωληνώδη συμβολή (Εικόνα 2), αν και δεν είναι ασυνήθιστο οί στεφανιαίες αρτηρίες να ανευρίσκονται ανωτέρω της κολποσωληνώδους συμβολής. Σε κάθε περίπτωση, οί κόλποι του Valsalva ονομάζονται από τη στεφανιαία αρτηρία της οποίας το στόμιο βρίσκεται μέσα ή κοντά σε κάθε κόλπο (δεξιά, αριστερά και μη στεφανιαία)¹.

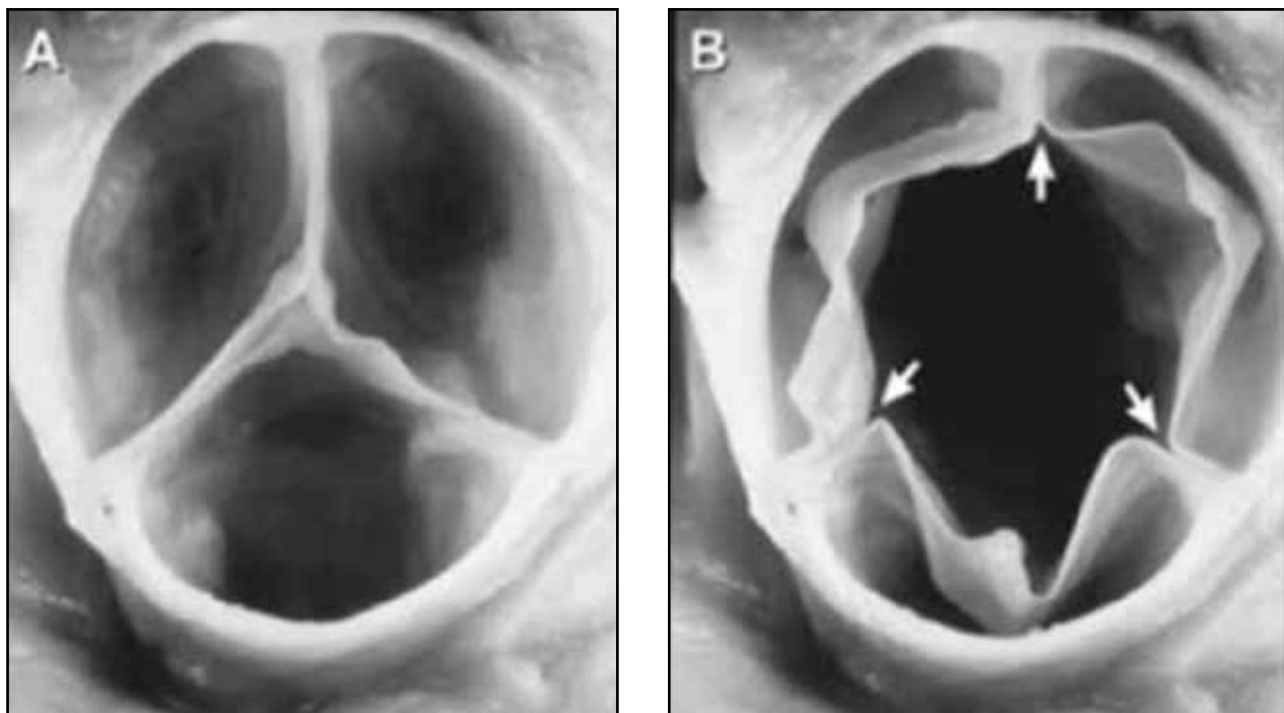
Οί αορτικές είναι οί σημαντικότερες δομές της AoV, καθώς ρυθμίζουν την κίνηση της βαλβίδας κατά τη διάρκεια των φάσεων του καρδια-



Εικόνα 2. Κανονική αορτική βαλβίδα σε κλειστή θέση. Ανατυπώθηκε από το Κλινικό Κέντρο Κλινικής της Ιατρικής Τέχνης & Φωτογραφίας⁵.

κού κύκλου (Εικόνα 3)⁸.

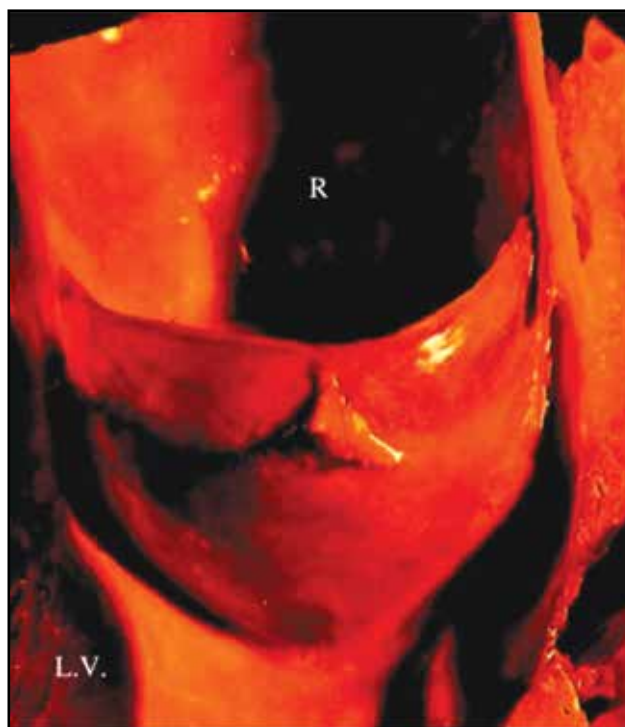
Κάθε πτυχή έχει μία «άνωμια επιφάνεια, που βλέπει προς την αορτή και μία ομαλότερη επιφάνεια, που βλέπει προς την αριστερή κοιλία. Τα κύρια συστατικά κάθε πτυχής είναι η ελεύθερη άκρη, η άκρη κλεισίματος που συνδέεται με τη ρίζα της αορτής, τα περύγια, ή κοιλιά και τα προσαρτήματα ή οί αρθρώσεις των φύλλων^{6,7}. Η ελεύθερη άκρη κάθε φύλλου συνορεύει με την ελεύθερη άκρη των γειτονικών πτυχών κατά τη διάρκεια της κλεισίματος της βαλβίδας. Οί κυψελίδες είναι δύο λεπτές περιοχές με σχήμα ήμισελήνου στο άνω τμήμα της κοιλιακής επιφάνειας κάθε πτυχής, καταλαμβάνοντας το πλήρες μήκος κατά μήκος του ελεύθερου περιθωρίου και περίπου το 1/3 του βάθους του (Εικόνα 4). Τα περύγια των τριών πτυχών αντιπροσωπεύουν τη ζώνη εφαρμογής, δηλαδή, την περιοχή στην κοιλιακή επιφάνεια της βαλβίδας, όπου οί γειτονικές πτυχές συναντιούνται μεταξύ τους, όταν κλείνει η βαλβίδα. Στη μέση της ζώνης σύγκλισης της κάθε πτυχής (στην κοιλιακή της επιφάνεια) υπάρχει μία πυκνή, ινώδης κυκλική διόγκωση, που ονομάζεται όζιδιο του Arantius¹ (Εικόνα 4). Η συσσωμάτωση των ελεύθερων άκρων, των κόλπων και των όζιδίων του Arantius εξασφαλίζει το πλήρες



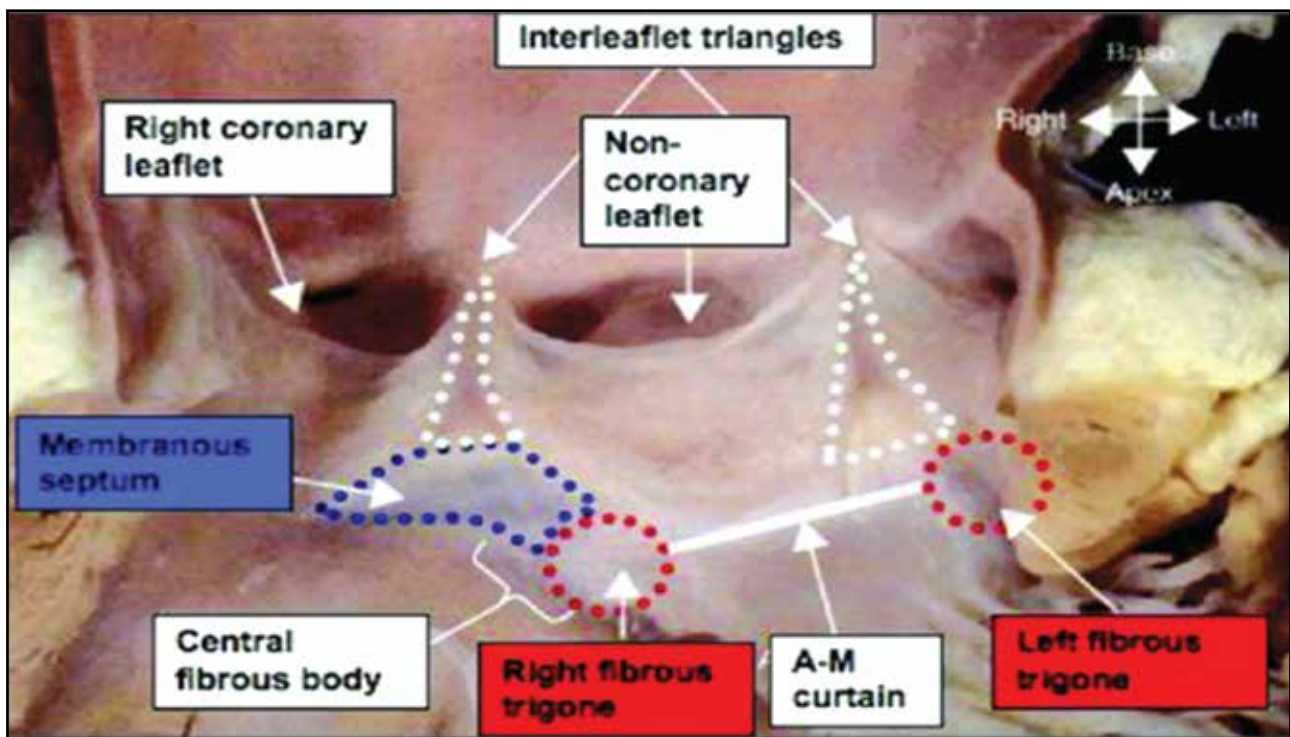
Εικόνα 3. Μία άποψη της αορτικής βαλβίδας σε κλειστή (A) και άνοικτη θέση (B), με τὰ βέλη νὰ δείχνουν στις περιοχές τῶν τριῶν commissures. Ἀπὸ τὴ διεύθυνση http://www.78stepshealth.us/στεφανιαία_ἀρτηρία/ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ_ΑΝΑΤΟΜΙΑ_ΤΗΣ_ΑΝΑΔΟΜΗΣ_ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ_ΣΕ_ΚΑΡΔΙΑ.

κλείσιμο τῆς βαλβίδας κατὰ τὴ διάρκεια τῆς διαστολῆς. Ἡ βάση κάθε πτυχῆς σχηματίζει μία ἡμικυλινδρική μορφή καὶ συνδέεται τὸ τοίχωμα τῆς αορτικῆς ρίζας, δημιουργώντας τὸν αορτικό δακτύλιο¹.

Λόγω τοῦ ἡμικυκλικοῦ τρόπου ποὺ οἱ πτυχῆς συνδέονται μὲ τὸ τοίχωμα τῆς αορτικῆς ρίζας, σχηματίζονται τρία τρίγωνα, τὸ καθένα ἐκ τῶν ὁποίων βρίσκεται μεταξύ τῶν πλάγιων παρυφῶν δύο γειτονικῶν φύλλων καὶ μεταξύ δύο γειτονικῶν κόλπων τοῦ Valsalva. Αὐτὰ τὰ τρίγωνα εἶναι ἐπεκτάσεις τοῦ χώρου ἐξόδου τῆς ἀριστερῆς κοιλίας, ποὺ φθάνουν στὸ ἐπίπεδο τῆς κολποσωληνώδους συμβολῆς. Ὡστόσο, σχηματίζονται κατὰ κύριο λόγο ὄχι ἀπὸ τὸ κοιλιακὸ μυοκάρδιο, ἀλλὰ ἀπὸ τὸ λεπτὸ ἰνώδες τοίχωμα αορτῆς^{1,3}. Τὸ τρίγωνο μεταξύ τῆς δεξιᾶς καὶ τῆς ἀριστερῆς στεφανιαίας πτυχῆς συνορεύει μὲ τὴν πνευμονική βαλβίδα καὶ ἡ βάση του βρίσκεται στὸ διαφραγματικὸ τοίχωμα τοῦ χώρου ἐξόδου τῆς δεξιᾶς κοιλίας⁶. Τὸ τρίγωνο μεταξύ τῆς ἀριστερῆς καὶ τῆς μὴ στεφανιαίας πτυχῆς εἶναι σὲ ἰνώδη συνέχεια μὲ τὴν πρόσθια γλωχίνα τῆς μιτροειδοῦς βαλβίδας (Εικόνα 5). Ἐπιπλέον, ἡ ζώνη τῆς τοποθέτησης τῆς ἀριστερῆς



Εικόνα 4. Ἄποψη τοῦ δεξιοῦ στεφανιαίου κόλπου. Τὸ ὄξιδο nodulus τοῦ Arantius σχηματίζει ἓνα τρίγωνο (προσαρμοσμένο ἀπὸ τὸν McAlpine 1975, σελ. 22)⁶.

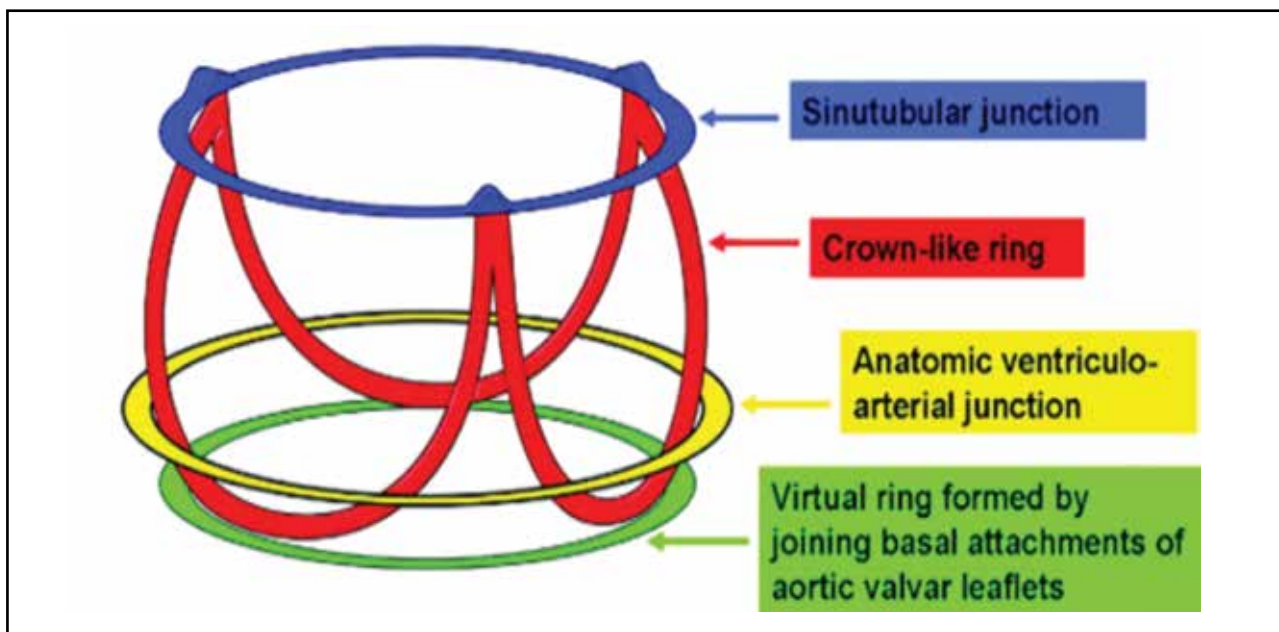


Εικόνα 5. Εικόνα της αορτικής ρίζας που ανοίγει στο επίπεδο του χώρου εξόδου της LV και δείχνει την ινώδη συνέχεια μεταξύ του μεμβρανώδους διαφράγματος και των τριγωνικών ίνικων σωμάτων. (A-M υποδεικνύει αορτική-μυτρική) καθώς και τον ινώδη σύνδεσμο μεταξύ αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος³.

και της μη στεφανιαίας πτυχής συνορεύουν με το πρόσθιο τοίχωμα του άριστερου κόλπου⁸. Το τρίγωνο μεταξύ του δεξιού και του μη στεφανιαίου κόλπου γειτνιάζει με τον δεξιό κόλπο¹¹ και συρρέει με το μεμβρανώδες διάφραγμα. Το μεμβρανώδες διάφραγμα και το ινώδες τρίγωνο αποτελούν το κεντρικό ινώδες σώμα της καρδιάς, το ισχυρότερο μέρος του καρδιακού σκελετού^{3,8} (Εικόνα 5).

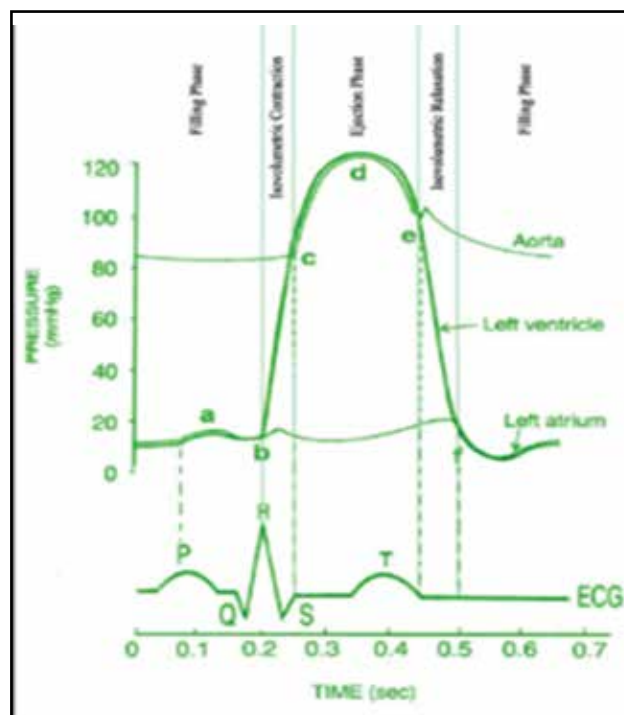
Οι τρεις πτυχές της αορτικής βαλβίδας προσαρτώνται σε όλο το μήκος της ρίζας σε ένα μηνιόειδες σχήμα. Έτσι, οι βάσεις των πτυχών σχηματίζουν, όταν φαίνονται σε τρεις διαστάσεις, ένα τριγωνικό δακτύλιο σε σχήμα στεφάνης¹ (Εικόνα 6). Υπάρχει ένα άλλο σημείο διαμάχης στην ονοματολογία εδώ, όπως πολλοί συγγραφείς ονομάζουν αυτό το στεφάνι «δακτύλιο», ενώ άλλοι χρησιμοποιούν αυτόν τον όρο αναφορικά με τη βάση αυτής της στεφάνης, δηλαδή τον εικονικό κυκλικό δακτύλιο που σχηματίζεται από την ένωση των σημείων προσκόλλησης των βάσεων των πτυχών εντός της άριστερης κοιλίας, ή οποία είναι η περιοχή με τη μικρότερη διάμετρο στη διαδρομή αίματος μεταξύ της άριστερης κοιλίας και της αορτής

και αντιπροσωπεύει την έξοδο από την άριστερη κοιλία εντός του αγγείου της αορτής^{1,3,9}. Η κυκλική διασταύρωση μεταξύ των δομών της άριστερης κοιλίας και των κόλπων του Valsalva, ανώτερη από τη βάση του αορτικού δακτυλίου, ονομάζεται ανατομική αορτο-κοιλιακή διασταύρωση. Συνεπώς, εάν προσθέσουμε την κολποσωληνώδη συμβολή στα παραπάνω, μπορούμε να προσδιορίσουμε τουλάχιστον τρεις κυκλικούς δακτυλίους και ένα δακτύλιο τύπου στεφάνης στην αορτική ρίζα^{1,3} (Εικόνα 6). Τέλος, η διασταύρωση που ορίζεται από τις ήμιυποδικές προσκολλήσεις των φυλλιδίων είναι η αιμοδυναμική αορτο-κοιλιακή ένωση, ή οποία διαχωρίζει τα τμήματα της ρίζας και του LV που εκτίθενται σε αορτικές πιέσεις, από αυτά που εκτίθενται σε κοιλιακές πιέσεις. Λόγω αυτής της τοποθέτησης των πτυχών, υπάρχουν τμήματα της αορτικής ρίζας που εκτίθενται σε κοιλιακές πιέσεις, αυτά που είναι τα ανώτερα τμήματα των τριγώνων μεταξύ των πτυχών, και τμήματα της άριστερης κοιλίας που εκτίθενται σε αορτικές πιέσεις, αυτά που είναι τα βασικά τμήματα των κόλπων του Valsalva¹.



Εικόνα 6. Οί τρείς κυκλικοί δακτύλιοι και ό δακτύλιος της άορτικής ρίζας³.

Η κύρια λειτουργία της άορτικής βαλβίδας είναι να εξασφαλιστεί ότι τó αίμα ρέει άνεμπόδιστα από την LV στην άορτή κατά τη διάρκεια της φάσης της κοιλιακής συστολής και χωρίς επιστροφή κατά τη διάρκεια της φάσης της διαστολής. Έτσι, τὰ τρία φύλλα της άορτικής βαλβίδας ανοίγουν κατά τη διάρκεια της συστολής και κλείνουν πλήρως κατά τη διάρκεια της διαστολής υπό κανονικές συνθήκες, μία διαδικασία που επαναλαμβάνεται περίπου 40 εκατομμύρια φορές τó χρόνο και 3 δισεκατομμύρια φορές σε όλη τη ζωή¹. Η άορτική βαλβίδα ανοίγει και κλείνει σε απόκριση των αλλαγών πίεσης⁵. Κατά την ισοογκοτική συστολή, στην άρχή της συστολής, ή πίεση στην άριστερή κοιλία αυξάνει και όταν υπερνικά την πίεση στην άορτή, ή άορτική βαλβίδα αναγκάζεται να ανοίξει, οί πτυχές ώθοούνται στους κόλπους τού Valsalva και τó αίμα ρέει από την LV στην άορτή. Η ροή αίματος μέσω της AoV, κατά τη διάρκεια της συστολής, άρχικά επιταχύνεται (κανονική μέγιστη ταχύτητα $1,35 \pm 0,35\text{m/s}$) και στη συνέχεια επιβραδύνεται. Στο τέλος τού χρόνου επιβραδύνσης της συστολικής, ή πίεση στην άριστερή κοιλία πέφτει κάτω από την πίεση στην άορτή και αυτό αναγκάζει την άορτική βαλβίδα να κλείσει. Ακολούθως ξεκινά ή φάση της διαστολής, τó μυοκάρδιο χαλαρώνει και ή άορτική βαλβίδα παραμένει κλειστή, καθώς ή πίεση στην LV είναι χαμηλότερη



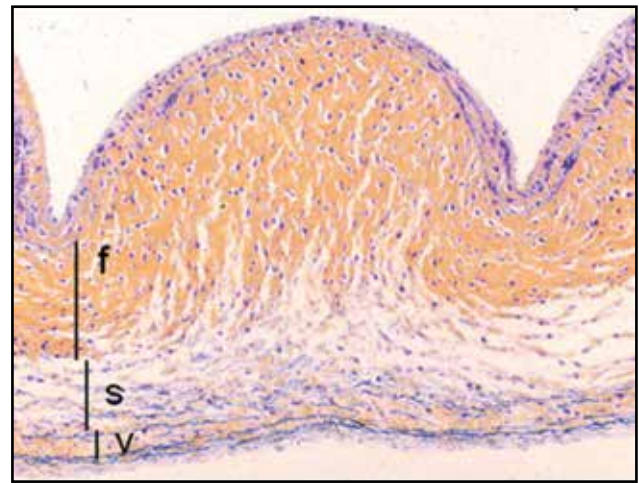
Εικόνα 7. Μία άπλοποιημένη έκδοση τού διαγράμματος Wiggers (που όνομάστηκε από τόν φυσιολόγο Carl J. Wiggers), που δείχνει τις πιέσεις στην άορτή, την LV και τόν άριστερό κόλπο κατά τη διάρκεια των φάσεων τού καρδιακού κύκλου. Από τó <http://www.cathlabdigest.com/articles/> Εισαγωγή στα βασικά. Μέρος I: Βασικά στοιχεία με τὰ πενιχτάρια. Συντάκτης Jon E.Jenkins.

από την πίεση στην αορτή, έπομένως εμποδίζεται ή παλινδρόμηση αίματος από την αορτή προς τα πίσω στην LV (Εικόνα 7). Το πλήρες κλείσιμο της βαλβίδας διευκολύνεται περαιτέρω από τη σύγκλιση των όζιδίων του Atrantius, καθώς και από την κατακόρυφη ροή αίματος στους κόλπους του Valsava. Όταν ολοκληρωθεί ή πλήρωση της άριστερης κοιλίας από τον άριστερό κόλπο, ξεκινά και πάλι η φάση της συστολής και ανοίγει η βαλβίδα^{2,4,5,12}. Μία σημαντική ιδιότητα της αορτικής βαλβίδας είναι ότι, όπως όλες οι βαλβίδες της ανθρώπινης καρδιάς, ανοίγει και κλείνει εύκολα λόγω χαμηλών κλίσεων μεταξύ των δύο πλευρών της, καθώς έχει πολύ χαμηλή αντίσταση στη ροή του αίματος¹¹. Επιπλέον, δεδομένου ότι η δεξιά και η άριστερη στεφανιαία αρτηρία συνήθως προέρχονται από τον δεξιό και άριστερό κόλπο του Valsalva, αντίστοιχα, η σωστή λειτουργία της AoV είναι απαραίτητη για την επαρκή στεφανιαία αιμάτωση, η οποία συμβαίνει κυρίως στη διαστολή. Το 3-5% της ροής αίματος, που κυκλοφορεί, κατευθύνεται στο στεφανιαίο αγγειακό σύστημα, όταν κλείνει η αορτική βαλβίδα, λόγω της κλίσης της θετικής πίεσης μεταξύ της αορτής και των κόλπων του Valsalva⁴.

Η ικανότητα της AoV να επιτρέψει τη ροή του αίματος προς τα εμπρός και να αποτρέψει την προς τα πίσω ροή του αίματος εξαρτάται από το άνοιγμα των πτυχών κατά τη διάρκεια της συστολής και από τη σύγκλιση, ώστε να επιτυγχάνεται πλήρες κλείσιμο κατά τη διάρκεια της διαστολής. Έτσι, η κινητικότητα, η εύκαμψια και η δομική άκεραιότητα των άκρων των πτυχών είναι σημαντικής σημασίας². Η πολύπλοκη έσωτερική της δομή διευκολύνει τις αλλαγές, στο μέγεθος και στο σχήμα των τριών πτυχών, που απαιτούνται για το σωστό άνοιγμα και κλείσιμο της AoV και βοηθά τη βαλβίδα να αντέξει την επαναλαμβανόμενη μηχανική καταπόνηση στην οποία εκτίθεται.

Οι πτυχές της αορτικής βαλβίδας έχουν τρία στρώματα: το πυκνό κολλαγονικό στρώμα, κοντά στην αορτική τους επιφάνεια, το κεντρικό στρώμα από χαλαρό συνδετικό ιστό πλούσιο σε γλυκοζαμινογλυκάνες και ένα στρώμα πλούσιο σε ελαστίνη κοντά στην κοιλιακή τους επιφάνεια, τα οποία ονομάζονται ινώδες στρώμα, σπογγώδες στρώμα και κοιλιακό, αντίστοιχα (Εικόνα 8).

Αυτά τα στρώματα αποτελούνται από τα



Εικόνα 8. Αρχιτεκτονική ιστών. Παρουσιάζονται τα τρία κύρια στρώματα των πτυχών της αορτικής βαλβίδας: ινώδες (f), σπογγώδες (s) και κοιλιακό (v). Από την Schoen FJ, Edwards WD. Κοιλιακή καρδιακή νόσο: γενικές αρχές και στένωση. Στο: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ, eds. Καρδιαγγειακή Παθολογία. 3^η έκδοση. Νέα Υόρκη, Νέα Υόρκη: Churchill Livingstone; 2001: 402-442. Copyright © 2001, W.B. Saunders.

βαλβιδικά ενδιάμεσα κύτταρα (VIC) και την εξωκυτταρική μήτρα (ECM). Τα κύρια συστατικά της ECM είναι το κολλαγόνο, η ελαστίνη και οι γλυκοζαμινογλυκάνες. Οι πτυχές καλύπτονται, επίσης, από τα βαλβιδικά ενδοθηλιακά κύτταρα (VECs) και στις δύο πλευρές τους, που έρχονται σε επαφή με το αίμα. Η ποσότητα και η ποιότητα των ECM και των αλληλεπιδράσεων κυττάρου-ECM διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη σωστή λειτουργία της βαλβίδας και την ανθεκτικότητά της με την πάροδο του χρόνου². Κατά τη διάρκεια της ζωής της, η αορτική βαλβίδα εκτίθεται σε σοβαρή και δυνητικά επιβλαβή μηχανική καταπόνηση, κυρίως στη φάση της διαστολής, όταν η διαστολική αορτική πίεση εκτείνεται στους κόλπους του Valsalva^{2,13}. Απαντώντας σε αυτό, η ECM και τα κύτταρα της AoV μεταδίδουν τα μηχανικά ερεθίσματα σε μοριακές μεταβολές, προκειμένου να εξασφαλίσουν την κανονική λειτουργία της βαλβίδας και να διατηρήσουν τη δομική άκεραιότητά τους. Το κολλαγόνο, κυρίως στο ινώδες, είναι το κύριο συστατικό που αντέχει την ένταση και παρέχει την αντοχή και την άκαμψια, που απαιτούνται για τη διατήρηση της λειτουργίας της βαλβίδας κατά τη διάρκεια της διαστολής και την

πρόληψη της πρόπτωσης στην άριστερη κοιλία². Επιπλέον, οι πολύπλοκες αλλαγές στη δομή του κολλαγόνου, κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, προκαλούν αντίστοιχες αλλαγές στο μέγεθος και το σχήμα των πτυχών της AoV, καθορίζουν την περιφερειακή συμμόρφωση του ιστού της βαλβίδας και προάγουν την ομοιόμορφη κατανομή του φορτίου πίεσης στην επιφάνεια των πτυχών και βοηθούν στη μετακίνηση των φορτίων από τις πτυχές στο τοίχωμα της αορτής. Η ελαστική, ή όποια είναι κυρίως επικεντρωμένη στο κοιλιακό στρώμα, βοηθά στη διατήρηση του σχήματος των πτυχών και βοηθάει στην κίνησή τους. Η κύρια λειτουργία των γλυκοζαμινογλυκανών, που απαντάται κυρίως στο σπογγώδες στρώμα, είναι η ελαχιστοποίηση της τριβής και των ζημιών που σχετίζονται με την πίεση. Επιπλέον, το σπογγώδες στρώμα διευκολύνει τις σχετικές αναδιατάξεις των κολλαγόνων και ελαστικών στρωμάτων κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου^{2,5}. Τα VIC, που βρίσκονται σε όλα τα στρώματα, συνθέτουν την ECM και η ενεργοποίησή τους διαμορφώνεται από το μηχανικό και μοριακό περιβάλλον. Η λειτουργία τους είναι σημαντική για τη μακροπρόθεση ανθεκτικότητα της AoV, καθώς μεσολαβούν στην αναδιάταξη του ECM και αποκαθιστούν τη ζημιά που παρουσιάζεται στα έξαρτήματά του. Τέλος, τα VECs παρέχουν θρομβοαντοχή στη βαλβίδα και πιστεύεται, επίσης, ότι αλληλεπιδρούν με τα VICs, προκειμένου να διατηρηθεί η άκραιότητα των δομών της βαλβίδας. Η τελευταία είναι σύμφωνη με τα νέα στοιχεία, που δείχνουν ότι, αν και τα VEC μοιάζουν με τα αγγειακά ένδοθηλιακά κύτταρα στη βασική τους δομή, φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη λειτουργία αυτών των δύο τύπων ένδοθηλιακών κυττάρων².

Φυσιοπαθολογία αορτικής στένωσης

Η στένωση της αορτής (AS) μπορεί να οριστεί ως συνδυασμός προοδευτικής ίνωσης και ασβεστοποίησης των πτυχών, με επακόλουθη αύξηση της δυσκαμψίας της βαλβίδας, προοδευτικές μειώσεις στη διάνοξη της βαλβίδας και συνακόλουθη αύξηση στην υπερφόρτωση της άριστερης κοιλίας. Τα πρώτα στάδια της AS έχουν χαρακτηριστεί ως σκλήρυνση της αορτικής βαλβίδας (ASc), που υποδηλώνει διαταραγμένη μορφολογία βαλβίδας (συμπεριλαμβανομένης της πιθανής ασβεστοποίησης καθώς και της ίνωσης), απουσία

σημαντικής απόφραξης στο χώρο έξόδου της άριστερης κοιλίας.

Η AS αναπτύσσεται κυρίως σε ηλικιωμένα πρόσωπα. Για παράδειγμα, στη μελέτη γήρανσης του Έλσίνκι¹⁴, η αναλογία προσώπων με άνοιχτη-σμη ασβεστοποίηση βαλβίδων αύξηθηκε από περίπου 40% έως 75% μεταξύ ηλικίας 65 και 85 ετών, ενώ περίπου το 3% των προσώπων ηλικίας άνω των 75 ετών είχαν σοβαρή AS.

Η σοβαρού βαθμού AS σπάνια παραμένει άσυμπτωματική για μεγάλο χρονικό διάστημα: οι ασθενείς αναπτύσσουν δύσπνοια, στηθάγχη (ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου) και κολπικές ή κοιλιακές άρρυθμίες, με αποτέλεσμα την κακή ποιότητα ζωής, τις αυξημένες νοσηλείες και των αυξημένων ποσοστών θνησιμότητας.

Η φυσιολογική αορτική βαλβίδα αποτελείται από ιστό πλούσιο σε ινοβλάστες, που περιέχει τόσο κολλαγόνο όσο και ίνες ελαστικής, που καλύπτονται από μία μονοστιβάδα ένδοθηλιακών κυττάρων¹⁵. Υπάρχουν, επίσης, μικρά ένδοαγγειακά αίμοφορα άγγεια¹⁶. Ο Pompilio και συν.¹⁷ έδειξαν ότι ανέπαφη αορτική βαλβίδα των χοίρων συρρικνώθηκε σε απόκριση σε Φαινυλεφρίνη, και επίσης παρουσίασε (έξαρτώμενη από το ένδοθηλιο) χαλάρωση με τη χρήση της άκετυλοχολίνης. Επιπρόσθετα, τα ενδιάμεσα κύτταρα της φυσιολογικής αορτής της βαλβίδας (πιθανώς συμπεριλαμβανομένων και λείων μυϊκών κυττάρων) έχει δείχθει ότι συστέλλονται ως απάντηση στην 5-υδροξυτρυπταμίνη, την ένδοθηλίνη-1 και τη νορεπινεφρίνη¹⁸. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι το ένδοθηλιο της βαλβίδας συμπεριφέρεται κατά ποιοτικά παρόμοιο τρόπο με το αγγειακό ένδοθηλιο, για παράδειγμα απελευθερώνοντας μονοξείδιο του άζωτου (NO) σε απόκριση έρεθισμάτων όπως η άκετυλοχολίνη¹⁷ ή η 5-υδροξυτρυπταμίνη¹⁹.

Ένα κρίσιμο, αλλά ανεπίλυτο ζήτημα, είναι η φυσιολογική απόκριση του ένδοθελίου της βαλβίδας στη διατημητική τάση, ένα δηλαδή φυσιολογικό έρεθισμα για την απελευθέρωση NO, αλλά και δυνητικά για την ενεργοποίηση της ένδοθηλιακής όξειδάσης NAD(P)H^{20,21}, ή όποια με τη σειρά της θα οδηγήσει στην απελευθέρωση του ανιόντος υπεροξειδίου (O²⁻) και «κατανάλωση» του NO.

Ίστοπαθολογικές μελέτες έχουν δείξει, ότι ή ανάπτυξη και ή εξέλιξη της άσβεστουχου AS βασίζονται σε μία ενεργή διαδικασία, που έχει κάποιες ομοιότητες με την άθηρωμάτωση. Έχει προταθεί, ότι οι βλάβες της αορτικής βαλβίδας αρχίζουν με δυσλειτουργία του ένδοθηλίου της βαλβίδας, κυρίως στην αορτική πλευρά, λόγω της ύψηλης τάσης διατμήσεως (shear stress)²²⁻²⁴.

Φλεγμονή και έναπόθεση λιπιδίων

Οι βλάβες της βαλβίδας της αορτής τυπικά εμφανίζονται με περιοχές ύποενδοθηλιακής πάχυνσης, που αντιπροσωπεύει το αρχικό στάδιο στένωσης της αορτής. Η αύξημένη πάχυνση των πτυχών της αορτικής βαλβίδας χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση φλεγμονωδών διηθήσεων, κυρίως μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, λιπιδίων, οξειδωμένων λιπιδίων (που συνοψίζονται στο Σχήμα 1)²⁵⁻²⁷, που όλα ενεργοποιούν ένδοχομένως προ-ινωτικούς και προ-φλεγμονώδεις δείκτες. Τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα έχουν ανιχνευθεί και τείνουν να βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια της βλάβης. Άνοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν βρει συν-εντοπισμό απολιποπρωτεϊνών (apo B, apo (a), apoE με αφρώδη κύτταρα με λιπίδια και μακροφάγα²⁸ καθώς επίσης και οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDLs) στις πρώιμες βλάβες της στένωσης της αορτικής βαλβίδας²⁹.

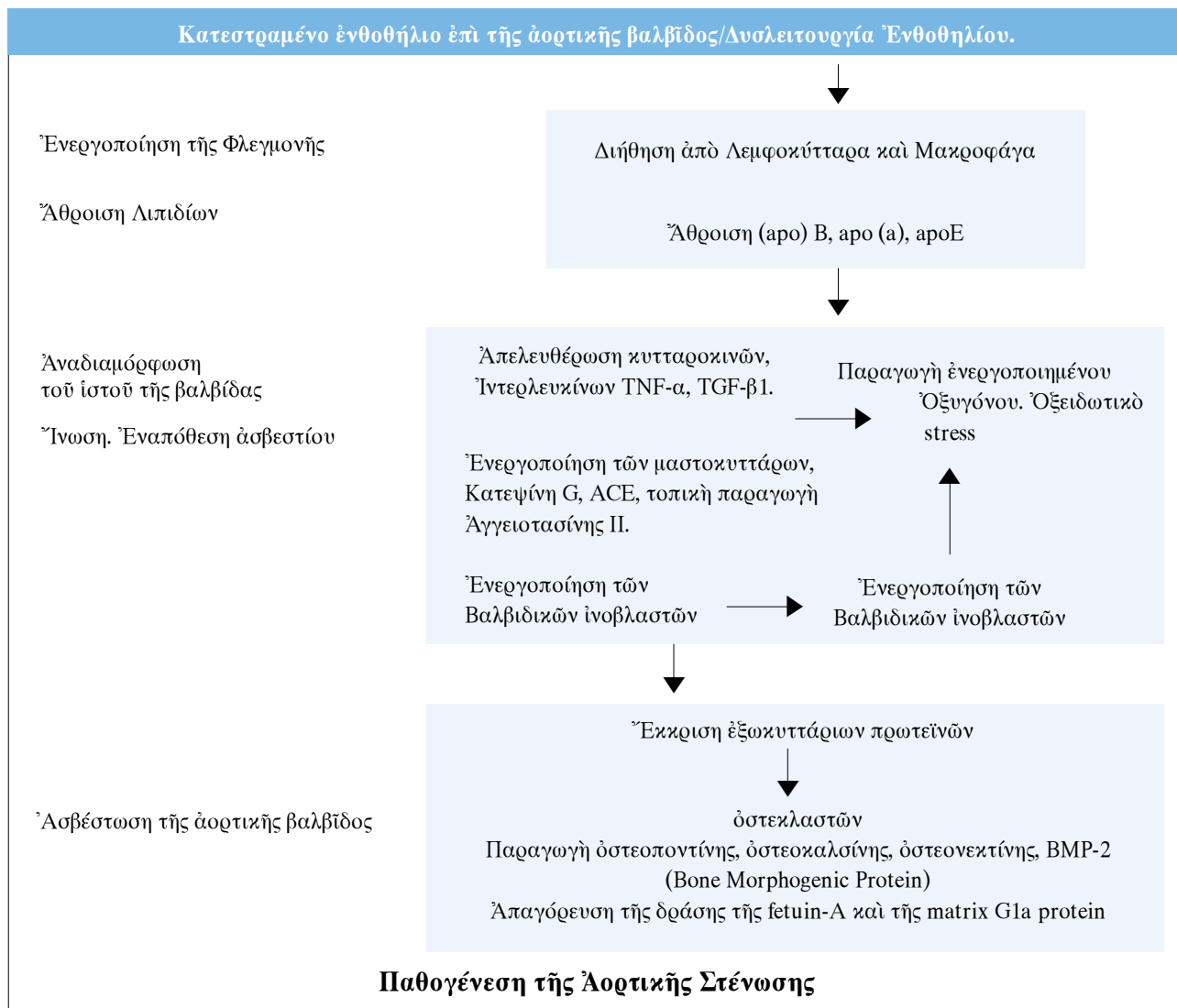
Η παρουσία των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων, μαζί με τη συσσώρευση της οξειδωμένης LDL και της απολιποπρωτεϊνής, ενεργοποιούν αρκετές προ-ινωτικές και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες μπορούν να τροποποιήσουν την αναδιαμόρφωση της αορτικής βαλβίδας και την επακόλουθη άσβεστοποίηση. Ο μετασχηματισμός του αύξητικού παράγοντα β1 (TGF-β1)³⁰ και της ίντερλευκίνης-1β³¹, που βρέθηκαν στον ιστό των πτυχών, σχετίζονται με αύξημένη τοπική παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών τύπου I και II (PMM-1 και MMP-2). Όλα αυτά συμβάλλουν στην απόπτωση των κυττάρων, το σχηματισμό έξωκυτταρικής ουσίας, την αναδιαμόρφωση και, συνεπώς, την προδιάθεση για άσβεστοποίηση. Η άγγειοτασίνη II (Ang II), ένας σημαντικός μεσολαβητής της φλεγμονής και της ίνωσης, μπορεί να σχηματιστεί από το ένζυμο μετατροπής της άγγειοτασίνης (ACE), καθώς και από την ουδέτερη πρωτεάση

που παράγεται από μαστοκύτταρα (MC), τη χυμάση³². Το ACE έχει ταυτοποιηθεί σε στενωτικές αλλά όχι σε κανονικές αορτικές βαλβίδες³³.

Οι τρέχουσες έννοιες της παθογένειας της AS επικεντρώνονται ιστολογικά στη φλεγμονή και την έναπόθεση λιπιδίων και βιοχημικά στην ενεργοποίηση κυτοκινών και μεταλλοπρωτεϊνών, μαζί με την παραγωγή άγγειοτασίνης II. Αυτές οι μέθοδοι θεωρούνται ότι προκαλούν βλάβη όλων των συστατικών της βαλβίδας, οδηγώντας σε ίνωση και άσβεστοποίηση.

Δύο σημαντικές άνωμαλίες της λειτουργίας των αίμοπεταλίων τεκμηριώθηκαν σε άσθενείς με AS. Πρώτον, τα αίμοπετάλια παρουσιάζουν αύξημένη συσσώρευση ως απόκριση στην ADP. Δεύτερον, οι αντιθρομβωτικές επιδράσεις του NO ήταν σημαντικά μειωμένες, με αποτέλεσμα την αύξημένη αντίσταση στο NO στο επίπεδο των αίμοπεταλίων. Η σοβαρότητα της αντίστασης στο NO ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία ή απουσία αιμοδυναμικώς σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν συνεπώς, ότι ή AS αντιπροσωπεύει έναν πρόσθετο «δείκτη» της άντοχής των αίμοπεταλίων στο NO. Είναι ενδιαφέρον, ότι δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της AS και της έκτασης της άντοχής των αίμοπεταλίων. Αυτό υποδηλώνει, ότι οι άνωμαλίες των αίμοπεταλίων και ή βλάβη των σχετιζόμενων με την αντίσταση στο NO μηχανισμών μπορεί να εμφανιστούν χωρίς στην κλινική πορεία της AS³⁴.

Μία κρίσιμη ερώτηση, που τίθεται, είναι εάν ή παθογένεση της AS σχετίζεται ουσιαστικά με τη δυσλειτουργία του ένδοθηλίου της βαλβίδας. Η αντίσταση στο NO της AS μπορεί να παραλληλιστεί με την έξασθνηση της λειτουργίας του ένδοθηλίου της αορτικής βαλβίδας. Προηγούμενες μελέτες³⁵⁻³⁷ έδειξαν, ότι ακόμη και ή πρώιμη άσβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας συσχετίζεται με κάποια μείωση στην ένδοθηλιακή λειτουργία ή και ακόμη και απώλεια του ένδοθηλίου της βαλβίδας. Η στένωση της αορτικής βαλβίδας, μαζί με την παραμόρφωση των πτυχών και την όλοένα και πιό τραχεία επιφάνεια της βαλβίδας, συμβάλλει στην τοπική άναταραχή της ροής του αίματος, που δημιουργεί τάση διάτμησης, επηρεάζοντας τόσο το ένδοθηλίο της βαλβίδας όσο και τα αίμο-



Σχήμα 1. Σχήμα των υποτιθέμενων μηχανισμών που βρίσκονται υπεύθυνοι για τις αλλοιώσεις της αορτικής βαλβίδας. Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις των T λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, μαζί με την συσσώρευση λιπιδίων, είναι κυρίως υπεύθυνες για την πάχυνση των αορτικών πτυχών. Άλληλεπιδράσεις μεταξύ χημικών διεγέρσεων και διαταραχών της βαλβιδικής ομοιόστασης: προ- και αντι-ινωτικοί μηχανισμοί. Στα μεταγενέστερα στάδια αορτικής στένωσης: - ή απελευθέρωση κυτοκίνης και άγγειοτασίνης II προάγουν την έκκριση έξωκυττάρων πρωτεϊνών σε πρώιμα στάδια άνοργανοποίησης, τα οποία με τη σειρά τους αρχίζουν τις διαδικασίες σχηματισμού οστού. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει σε μεγάλο βαθμό στο τελικό στάδιο της αορτικής στένωσης, όπου η κινητικότητα των αορτικών πτυχών μειώνεται σημαντικά, λόγω της συσσώρευσης οστικών όξιδίων.

πετάλια³⁸. Επιπλέον, η απώλεια του ένδοθηλίου της αορτικής βαλβίδας μπορεί να προδιαθέτει προς την ασβεστοποίηση των πτυχών της αορτικής βαλβίδας^{42,39,40}. Ένδεχομένως, το ένδοθηλιο της αορτικής βαλβίδας να διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της κανονικής λειτουργίας της αορτικής βαλβίδας. Σε μεμονωμένες αορτικές

βαλβίδες χοίρου και σκύλου, φάνηκε ότι το ένδοθηλιο της αορτικής βαλβίδας απελευθερώνει NO και προστακυκλίνη, τα οποία, αμφότερα, ασκούν τοπικά αντιθρομβωτική δράση και μειώνουν την τάση στίς πτυχές^{17,18,35}. Οι κλινικές συνέπειες της απώλειας της αντιθρομβωτικής λειτουργίας της βαλβίδας πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν μαζί

μὲ τὴν ὑπερευαισθησία τῶν αἰμοπεταλίων καὶ τὴν ἀντίσταση τῶν αἰμοπεταλίων στὸ NO ποὺ συμβαίνει στὴν AS⁴¹. Εἶναι ἐξίσου πιθανόν, ὅτι ἡ διαταραχὴ τῆς ἐνδοθηλιακῆς λειτουργίας τῆς βαλβίδας συμβάλλει στὴν ἀνάπτυξη τῆς παθολογίας τοῦ ἴστοῦ τῆς βαλβίδας. Στὶς πρόσφατες μελέτες⁴² μὲ ἐνδιάμεσες κυτταρικὲς καλλιέργειες ἀορτικῆς βαλβίδας τῶν χοίρων, ὁ σχηματισμὸς ἀσβεστολιθικῶν ὀξιδίων καὶ ἡ σχετικὴ ὀξειδοαναγωγικὴ καταπόνηση παρεμποδίστηκαν ἀπὸ δότες NO. Αὐτὸ ὑποδηλώνει, ὅτι τὸ NO ἔχει ἄμεσο προστατευτικὸ ἀποτέλεσμα, ποὺ ἐπεκτείνεται στὴν ἀναστολὴ τῶν διεργασιῶν ἀσβεστοποίησης στὰ κύτταρα τῆς ἀορτικῆς βαλβίδας.

Πιθανῶς, ὁ μηχανισμὸς τῆς ἀορτικῆς στένωσης νὰ εἶναι ἓνας συνδυασμὸς τόσο τῆς ἐνδοθηλιακῆς δυσλειτουργίας τῆς ἐπιφάνειας τῆς βαλβίδας (κυρίως τῆς ἀορτικῆς ἐπιφάνειας) ὅσο καὶ τοῦ ἐνδοθηλίου τῶν ἀγγείων τῶν πτυχῶν τῆς βαλβίδας – δηλαδὴ δυσλειτουργία ἀπὸ «ἔξω» καὶ ἀπὸ «ἔσω» – παράλληλα. Πιὸ συγκεκριμένα, ἡ δυσλειτουργία τοῦ «ἔξω» ἐνδοθηλίου (ἀορτικὴ ἐπιφάνεια τῶν πτυχῶν) περιορίζει τὴ διαποίηση τοῦ ὀξυγόνου ἀπὸ τὸ ἀρτηριακὸ αἷμα (κατὰ τὴ φάση τῆς διαστολῆς – ἴσως αὐτὴ ἡ αὐξημένη πίεση στοὺς κόλπους τοῦ Valsalva νὰ αὐξάνει λόγῳ τῆς συσσώρευσης τοῦ αἵματος, τὴ διαποιετικὴ «ικανότητα» τοῦ ὀξυγόνου, ὥστε νὰ διαπερνᾷ μεγαλύτερο πάχος ἴστοῦ τῶν πτυχῶν, ἐπομένως μεταφορὰ του βαθύτερα – μὴ ὑπαρξὴ ἀνάγκης γιὰ δημιουργία ἀγγείων στὸ ἄνω τμήμα τῶν πτυχῶν) στὰ κύτταρα τῶν ἀορτικῶν πτυχῶν. Ἐπίσης, αὐτὴ ἡ δυσλειτουργία μειώνει καὶ τὴν ἰκανότητα τῶν λείων μυϊκῶν κυττάρων τῶν πτυχῶν νὰ ἀπαντήσουν σὲ ἐρεθίσματα. Συγχρόνως, ἡ ἐνδοθηλιακὴ δυσλειτουργία τῶν ἀγγείων, στὸ ἐσωτερικὸ τῶν πτυχῶν, ἴσως νὰ διαδραματίζει ἓναν ἀντίστοιχο ρόλο, ὅπως στὴν ἀθηρωμάτωση τῶν στεφανιαίων ἀγγείων, μὲ τελικὸ ἀποτέλεσμα τὴ μειωμένη τροφοδοσία σὲ «ὕλικά» - «ἰσχαμία» γιὰ τὴν ἐπιδιόρθωση τῶν βλαβῶν τῶν πτυχῶν.

Ἡ ἀορτικὴ βαλβίδα ἀποτελεῖ ἓνα θαυμάσιο παράδειγμα, τῆς ἰκανότητος τῆς φύσης νὰ ἀξιοποιεῖ ὅλα τὰ κατάλληλα μέσα γιὰ τὴν ἀποδοτικότερη λειτουργία, ἔστω καὶ τοῦ ἐλάχιστου μέρους, τοῦ ἀνθρώπινου ὀργανισμοῦ. Ἔχουμε πολλὰ ἀκόμα νὰ ἀνακαλύψουμε γιὰ τὴν παθοφυσιολογία τῆς ἀορτικῆς στένωσης καὶ ἐπομένως γιὰ τὴν

ἐνδεχόμενη θεραπεία τῆς, καθὼς ὅσα δημιουργήσε ἢ φύσει, ὁ ἄνθρωπος θέλει χρόνο καὶ κόπο γιὰ νὰ τὰ καταλάβει.

Βιβλιογραφία

1. Ioan Tilea, Horatiu Suci, Brindusa Tilea, Cristina Maria Tatar, Mihaela Ispas and Razvan Constantin Serban (2013). Anatomy and Function of Normal Aortic Valvular Complex, Calcific Aortic Valve Disease, Dr. Elena Aikawa (Ed.).
2. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation*. 2008 Oct 28;118(18):1864-80.
3. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008 Aug;1(1):74-81.
4. Bateman MG, Quill JL, Hill AJ, Iaizzo PA. The Anatomy and Function of the Semilunar Valves. In: Heart valves: from design to clinical implantation, edited by Iaizzo PA, Bianco RW, Hill AJ, St Louis JD. US: Springer, 2013.
5. Cary T, Pearce J. Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients. *Crit Care Nurse*. 2013 Apr;33(2):58-72.
6. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 Aug 29;362(1484):1421-36.
7. Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jan;10(1):i3-10.
8. Bateman MG1, Hill AJ, Quill JL, Iaizzo PA. The Clinical Anatomy and Pathology of the Human Arterial Valves: Implications for Repair or Replacement. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Apr;6(2):166-75.
9. Sievers HH, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A, Misfeld M, Charitos EI; Working Group for Aortic Valve Surgery of German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Mar;41(3):478-82.
10. Anderson RH. The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2007 Jan 1;2007(102):mmcts.2006.002527.
11. Charitos EI, Sievers HH. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013 Jan;2(1):53-6.
12. Sacks MS, Yoganathan AP. Heart valve function: a biomechanical perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 Aug 29;362(1484):1369-91.
13. Hinton RB, Yutzey KE. Heart Valve Structure and Function in Development and Disease. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:29-46. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142145.
14. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J and Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-1225.

15. Mulholland DL and Gotlieb AI. Cell biology of valvular interstitial cells. *Can J Cardiol* 1996; 12: 231-236.
16. Weind KL, Ellis CG and Boughner DR. The aortic valve blood supply. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 1-7; discussion 7-8.
17. Pompilio G, Rossoni G, Sala A, Polvani GL, Berti F, Dainese L, Porqueddu M and Biglioli P. Endothelial-dependent dynamic and antithrombotic properties of porcine aortic and pulmonary valves. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 986-992.
18. Filip D, Radu A and Simionescu M. Interstitial cells of the heart valves possess characteristics similar to smooth muscle cells. *Circ Res* 1986; 59: 310-320.
19. El-Hamamsy I, Balachandran K, Yacoub MH, Stevens LM, Sarathchandra P, Taylor PM, Yoganathan AP and Chester AH. Endotheliumdependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1448-1455.
20. Godbole AS, Lu X, Guo X and Kassab GS. NADPH oxidase has a directional response to shear stress. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2009; 296: H152-H158.
21. McNally JS, Davis ME, Giddens DP, Saha A, Hwang J, Dikalov S, Jo H and Harrison DG. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2003; 285: H2290-H2297.
22. Chen K, Thomas SR and Keaney JF, Jr. Beyond LDL oxidation: ROS in vascular signal transduction. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 117-132.
23. Mohler Iii ER. Mechanisms of aortic valve calcification. *The American Journal of Cardiology* 2004; 94: 1396-1402.
24. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM and O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-853.
25. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L and Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1162-1170.
26. Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T and Broqvist M. T lymphocyte infiltration in nonrheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88: 348-351.
27. Warren BA and Yong JL. Calcification of the aortic valve: its progression and grading. *Pathology* 1997; 29: 360-368.
28. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE and Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 523-532.
29. Olsson M, Thyberg J and Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218-1222.
30. Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER, 3rd and Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 457-465; discussion 465-456.
31. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kilic R, Sarikoc A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK and Borggreffe M. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 205-211.
32. Nishimoto M, Takai S, Kim S, Jin D, Yuda A, Sakaguchi M, Yamada M, Sawada Y, Kondo K, Asada K, Iwao H, Sasaki S and Miyazaki M. Significance of chymase-dependent angiotensin II-forming pathway in the development of vascular proliferation. *Circulation* 2001; 104: 1274-1279.
33. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM and Probstfield JL. Association of angiotensinconverting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106: 2224-2230.
34. Aaron L Sverdlov, Doan TM Ngo, Matthew J Chapman, Onn Akbar Ali, Yuliy Y Chirkov, John D Horowitz. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1(2):185-199.
35. Chirkov YY, Mishra K, Chandy S, Holmes AS, Kanna R and Horowitz JD. Loss of antiaggregatory effects of aortic valve tissue in patients with aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 28-33.
36. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD and Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 305-310.
37. Wu HD, Maurer MS, Friedman RA, Marboe CC, Ruiz-Vazquez EM, Ramakrishnan R, Schwartz A, Tilson MD, Stewart AS and Winchester R. The lymphocytic infiltration in calcific aortic stenosis predominantly consists of clonally expanded T cells. *J Immunol* 2007; 178: 5329-5339.
38. Joris I, Zand T and Majno G. Hydrodynamic injury of the endothelium in acute aortic stenosis. *Am J Pathol* 1982; 106: 394-408.
39. Dahm M, Dohmen G, Groh E, Krummenauer F, Hafner G, Mayer E, Hake U and Oelert H. Decalcification of the aortic valve does not prevent early recalcification. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 21-26.
40. Mirzaie M, Meyer T, Schorn B, Schwartz P, Baryalei M, Rastan A, Lotfi S and Dalichau H. Calcification tendency of various biological aortic valves in an experimental animal model. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 735-741.
41. Stein PD, Sabbah HN and Pitha JV. Continuing disease process of calcific aortic stenosis. Role of microthrombi and turbulent flow. *Am J Cardiol* 1977; 39: 159-163.
42. Kennedy JA, Hua X, Mishra K, Murphy GA, Rosenkranz AC and Horowitz JD. Inhibition of calcifying nodule formation in cultured porcine aortic valve cells by nitric oxide donors. *Eur J Pharmacol* 2009; 602: 28-35.