

## Imaging techniques for the vulnerable coronary plaque

### *Metodiche di imaging per la placca vulnerabile coronarica*

F. Cademartiri<sup>1,2</sup> • L. La Grutta<sup>2,3</sup> • A. Palumbo<sup>1,2</sup> • E. Maffei<sup>1</sup> • A. Aldrovandi<sup>1</sup> • R. Malagò<sup>2,4</sup>  
F. Alberghina<sup>2,3</sup> • F. Pugliese<sup>2</sup> • G. Runza<sup>3</sup> • M. Belgrano<sup>5</sup> • M. Midiri<sup>3</sup> • M.A. Cova<sup>5</sup> • G.P. Krestin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Radiologia e Dipartimento Cuore, Imaging Cardiovascolare Non invasivo, Azienda Ospedaliera di Parma, Italy

<sup>2</sup>Dipartimento di Radiologia e Cardiologia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holland

<sup>3</sup>DIBIMEL, Sezione di Scienze Radiologiche, Università di Palermo, Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Verona, Italy

<sup>5</sup>Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Trieste, Italy

Correspondence to: F. Cademartiri, Viale Rustici, 2, I-43100, Parma, Italy, Tel.: +39-052-1961833, e-mail: filippocademartiri@hotmail.com

Received: 20 August 2006 / Accepted: 2 October 2006 / Published online: 23 July 2007

#### Abstract

The goal of this article is to illustrate the main invasive and noninvasive diagnostic modalities to image the vulnerable coronary plaque, which is responsible for acute coronary syndrome. The main epidemiologic and histological issues are briefly discussed in order to provide an adequate background. Comprehensive coronary atherosclerosis imaging should involve visualization of the entire coronary artery tree and plaque characterization, including three-dimensional morphology, relationship with the lumen, composition, vascular remodelling and presence of inflammation. No single technique provides such a comprehensive description, and no available modality extensively identifies the vulnerable plaque. In particular, we describe multislice computed tomography, which at present seems to be the most promising noninvasive tool for an exhaustive image-based quantification of coronary atherosclerosis.

**Key words** Coronary artery disease • Imaging • Vulnerable plaque • Multislice computed tomography • CT

#### Riassunto

Con questo articolo si vogliono illustrare le principali metodiche di imaging invasivo e non invasivo, che si prefiggono di identificare la placca vulnerabile coronarica, responsabile delle sindromi coronariche acute. Sono stati brevemente analizzati gli aspetti epidemiologici ed anatomo-patologici di maggiore rilievo allo scopo di fornire un adeguato background culturale. Un imaging onnicomprensivo della malattia aterosclerotica coronarica dovrebbe essere in grado di visualizzare l'intero albero coronarico e caratterizzare la placca nei suoi vari aspetti quali la morfologia tridimensionale, il rapporto con il lume, la composizione tessutale, il rimodellamento vascolare e la presenza di infiammazione. Nessuna tecnica riesce singolarmente a fornire un quadro talmente completo e nessuna modalità disponibile identifica in modo inequivocabile la placca vulnerabile. Particolare attenzione è stata rivolta alla tomografia computerizzata multistrato, che sembra, al momento, la tecnica più promettente nel panorama delle metodiche non invasive per la quantificazione complessiva per immagini della malattia aterosclerotica coronarica.

**Parole chiave** Coronaropatia aterosclerotica • Imaging • Placca vulnerabile • Tomografia computerizzata multistrato • CT

#### Introduction

Atherosclerosis is a degenerative inflammatory process that affects artery walls. The most common classification of atherosclerotic plaque is that provided by the American Heart Association, which distinguishes six different types of lesions (Table 1). This classification reflects the natural history of the disease, which is asymptomatic in the initial stages

#### Introduzione

L'aterosclerosi è un processo degenerativo-infiammatorio che interessa la parete dei vasi arteriosi. La classificazione più comune delle placche aterosclerotiche è quella dell'American Heart Association, nella quale si distinguono sei diverse tipologie di lesione (Tabella 1). Questa classificazione riflette la storia naturale della malattia, che nei primi stadi è asintoma-

**Table 1** American Heart Association classification of atherosclerotic plaque (1994)

	Stary class
Early lesions	I: Foam cells II: Fatty streaks III: Intermediate (pool of extracellular lipid that interrupts the layers of smooth muscle cells)
Advanced lesions	IV: Atheroma Va: Fibroatheroma Vb: Calcified fibroatheroma Vc: Fibrous lesion
Complicated lesions	VIa: Fissures VIb: Intraplaque haemorrhage VIc: Thrombosis

**Tabella 1** Classificazione della placca aterosclerotica secondo l'American Heart Association (1994)

	Classe di Stary
Lesioni precoci	I: Cellule "schiumose" II: Strie lipidiche III: Intermedia (pool di lipidi extracellulari che interrompe gli strati di cellule muscolari lisce)
Lesioni avanzate	IV: Ateroma Va: Fibroateroma Vb: Fibroateroma calcifico Vc: Lesione fibrotica
Lesioni complicate	VIa: Fissurazione VIb: Emorragia intraplaacca VIc: Trombosi

and has variable progression in more advanced stages. Advanced lesions may have different histological features, giving rise to various clinical syndromes [1, 2]. In the past, vascular stenosis was considered the hallmark of the disease. Currently, emphasis is placed on the atherosclerotic plaque, which represents the pathological substrate for vascular stenosis [3, 4].

The introduction over the past 10 years of sophisticated ultrasound (US) probes mounted on angiographic catheters has enabled in vivo visualisation of atherosclerotic plaque within the coronaries. Although other invasive methods provide detailed information, their application is still confined to research settings. Technological progress in diagnostic imaging has also allowed visualisation of atherosclerotic plaque using noninvasive modalities. The aim of this review is to illustrate the results provided by invasive and noninvasive imaging modalities and discuss the advantages and limitations, with special reference to multislice computer tomography (MSCT).

*tica, mentre negli stadi più avanzati progredisce in maniera variabile. Le lesioni avanzate possono assumere un diverso aspetto istologico, tale da derivarne varie sindromi cliniche [1, 2]. In passato la stenosi vascolare era considerata la principale manifestazione della malattia. Viene dato attualmente risalto alla placca aterosclerotica, che rappresenta il substrato anatomo-patologico della stenosi vascolare [3, 4].*

*Nell'ultimo decennio l'introduzione di sofisticate sonde ecografiche applicate a cateteri angiografici ha permesso la visualizzazione in vivo della placca aterosclerotica nelle coronarie. Altre metodiche invasive forniscono informazioni dettagliate, ma la loro applicazione è ancora circoscritta all'ambito della ricerca. L'avanzamento tecnologico della diagnostica per immagini ha reso possibile visualizzare la placca aterosclerotica coronarica con metodiche non invasive. Lo scopo del lavoro è mostrare i risultati ottenuti dalle tecniche di imaging invasivo e non invasivo, illustrandone i vantaggi ed i limiti, con particolare attenzione per la tomografia computerizzata multistrato (TCMS).*

## Epidemiologia

*Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nei paesi industrializzati e prevedibilmente lo diventeranno anche nei paesi in via di sviluppo. Nei prossimi decenni la mortalità per cardiopatia ischemica è destinata ad aumentare dell'80% nelle donne e del 100% negli uomini, con un aumento più marcato nei paesi in via di sviluppo rispetto ai paesi industrializzati [5]. Secondo le più recenti statistiche dell'American Heart Association, l'aterosclerosi delle coronarie ha una prevalenza del 6,9% nella popolazione e un tasso di mortalità per infarto di 177,8 per 100000 abitanti [6]. I dati europei più recenti riportano un tasso di mortalità di 125 per gli uomini e di 63 per le donne, seppure con un'ampia variabilità regionale per la presenza di gradienti a direzione Nord-Sud ed Est-Ovest. L'Italia ha un tasso di mortalità di 105 per gli uomini e di 51 per le donne [7-10]. I sistemi sanitari si trovano a fronteggiare i costi dovuti all'aumento della prevalenza della malattia e delle correlate procedure invasive. In particolare, le coronarografie diagnostiche hanno subito negli ultimi decenni un aumento considerevole con un costo per singola procedura di circa 18000 \$ [6]. Vi sono, pertanto, delle forti aspettative nei riguardi delle tecniche panoramiche non invasive, che potrebbero sostituire la diagnostica invasiva e fornire una diagnosi precoce di aterosclerosi coronarica, con impatto sul trattamento, la prognosi e il costo complessivo.*

## Biologia e fisiopatologia

*La prima manifestazione di aterosclerosi consiste in un accumulo di materiale lipidico visibile all'esame macroscopico che prende il nome di stria lipidica (fatty streak lesion). Da questo nucleo iniziale, con gli anni, prende forma la placca aterosclerotica matura, la quale consiste in un core lipidico*

## Epidemiology

Cardiovascular disease is the leading cause of death in industrialised countries and is emerging as a major cause of death in developing countries. Over the next few decades, deaths due to ischaemic heart disease are expected to increase by 80% among women and 100% among men, with a more marked rise in developing countries compared with developed countries [5]. According to the most recent American Heart Association statistics, coronary atherosclerosis has a prevalence of 6.9% in the general population and a mortality rate due to infarction equal to 177.8 per 100,000 inhabitants [6]. Recent data for Europe report a mortality rate of 125 among men and 63 among women, but with wide regional variations due to North-South and East-West gradients. Italy has a mortality rate of 105 among men and 51 among women [7–10]. National healthcare systems have to face the costs of rising prevalence rates and related invasive procedures. In particular, diagnostic coronary angiography has been increasingly used over the past decades, with a cost per procedure of approximately \$18,000 [6]. High expectations are therefore placed on noninvasive panoramic imaging modalities that could replace invasive diagnostic techniques and provide an early diagnosis of coronary atherosclerosis, with impact on treatment, outcomes and overall costs.

## Biology and pathophysiology

The first manifestation of atherosclerosis is the accumulation of fatty material, which is grossly visible and is called fatty-streak lesion. Mature atherosclerotic plaque develops over the years from this initial lesion. It consists of a central lipid core circumscribed by a fibrous cap containing smooth muscle cells and collagen fibres [11]. The accumulation of lipid within the arterial wall affects the diameter of the vessel only at a later stage. A previous adaptive process, known as positive remodelling, has been shown to take place, whereby the plaque grows within the vessel wall without producing significant stenoses (Fig. 1) [12, 13]. This means that coronary stenosis is the expression of advanced disease and that the disease needs to be characterised at an earlier stage [14].

Acute coronary events manifest when atherosclerotic plaque ruptures and blood comes into contact with the plaque's lipid content, which is a potent procoagulant. Plaque responsible for coronary thrombosis is defined as a "culprit" plaque at conventional coronary angiography (CCA). The new frontier is instead to characterise stable plaque that is likely to become complicated, known as "vulnerable" plaque, before the acute event occurs [15].

Culprit plaque is characterised on the basis of autopsy studies [16–18], and the study of vulnerable plaque relied on the experience gained from these studies. Muller et al. later identified the characteristics of vulnerable plaque prone to rupture to be a lipid core covered by a thin fibrous cap and

centrale circoscritto da un cappuccio fibroso contenente cellule muscolari lisce e fibre collagene [11]. L'accumulo di lipidi nel contesto della parete arteriosa ha effetto sul diametro vascolare solo in un secondo momento. È stato documentato un processo precedente di adattamento noto come rimodellamento positivo (positive remodeling), ovvero la placca si accresce all'interno della parete vascolare senza produrre stenosi significative (Fig. 1) [12, 13]. Da ciò si evince che la stenosi coronarica è espressione di un processo patologico in fase avanzata e sorge quindi la necessità di caratterizzare la malattia in una fase più precoce [14].

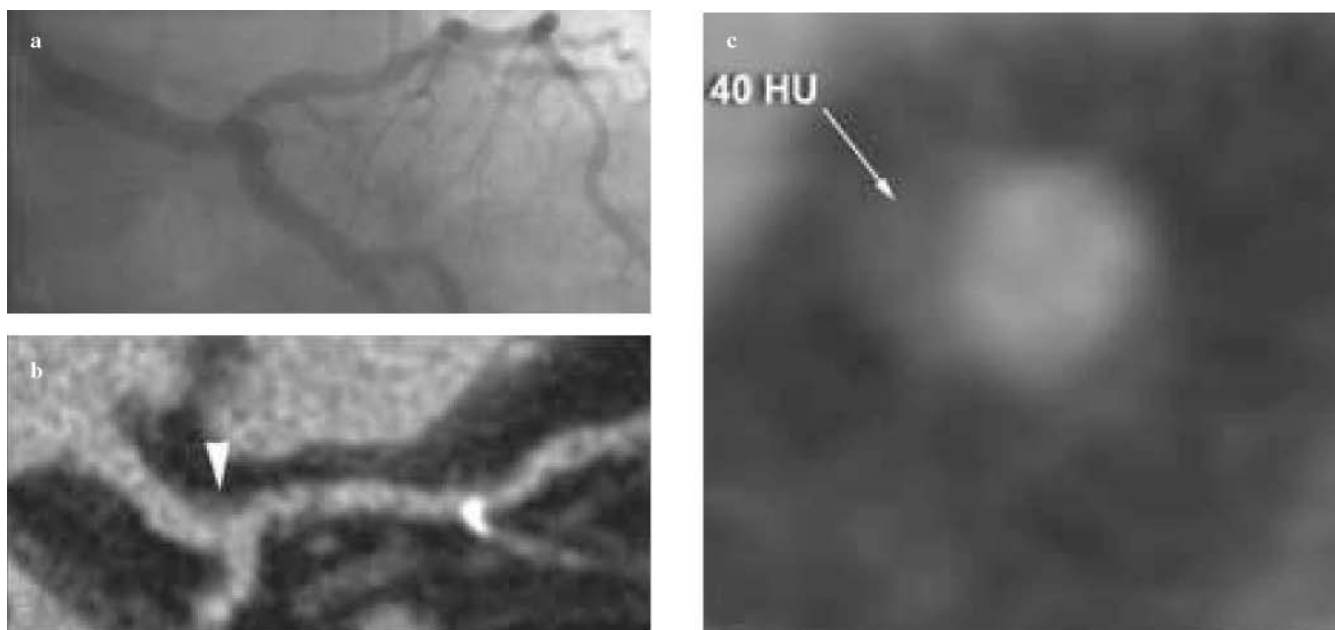
L'evento coronarico acuto si manifesta quando una placca aterosclerotica si fissa e il sangue viene a contatto con il contenuto lipidico, il quale ha un elevatissimo potere procoagulante. La placca responsabile della trombosi coronarica viene definita "colpevole" (culprit) nel corso delle procedure di angiografia coronarica convenzionale (ACC). La nuova ambiziosa frontiera è quella di caratterizzare, invece, una placca stabile suscettibile di complicazione, definita placca "vulnerabile", prima dell'evento acuto [15].

La placca culprit è stata caratterizzata a partire da studi autopsici [16–18]. Lo studio della placca vulnerabile si basa sull'esperienza maturata a partire da questi studi. Muller et al. [19] in seguito hanno identificato la placca vulnerabile come incline alla rottura, caratterizzata da un core lipidico ricoperto da un sottile cappuccio fibroso, e da cellule infiammatorie. Secondo Burke et al. e Falk et al. [20, 21] una capsula fibrosa assottigliata, con spessore inferiore ai 65  $\mu\text{m}$ , fa perdere alla placca le caratteristiche di stabilità e la rende incapace di sopportare lo stress circonferenziale con successiva rottura. Allo stesso modo la quantità di lipidi e la composizione del pool lipidico favoriscono l'instabilità [22, 23]. L'infiammazione è un terzo fattore che condiziona la vulnerabilità della placca. I macrofagi infiltrano la parete vascolare e rilasciano proteasi in grado di degradare la matrice intracellulare [24, 25]. È proprio l'assottigliamento della capsula fibrosa indotto dalle metalloproteinasi l'elemento alla base della rottura della placca aterosclerotica.

Virmani et al. [26] hanno recentemente proposto una nuova classificazione correlando l'istologia della placca con la progressione della malattia. Naghavi et al. [27] hanno identificato i diversi tipi di placca vulnerabile e i criteri per definirla. Da questi due ultimi contributi è possibile correlare l'evoluzione dell'aterosclerosi coronarica con le sindromi cliniche (Fig 2). I criteri maggiori sono:

- L'infiammazione (presenza di monociti, macrofagi, linfociti T)
- Un ampio core lipidico con un sottile cappuccio fibroso
- L'esposizione dell'endotelio con l'iniziale aggregazione delle piastrine
- L'ulcerazione della placca e una stenosi >90%.

Nonostante la placca vulnerabile sia l'elemento primariamente responsabile dell'ulcerazione, anche le caratteristiche del sangue, se inclini alla trombosi ("sangue vulnerabile"), e le caratteristiche del miocardio, se inclini all'aritmia ("miocardio vulnerabile"), dovrebbero essere tenute in considerazione nella valutazione del rischio coronarico, portando all'identificazione del "paziente vulnerabile" ad alto rischio di evento cardiaco acuto [28].



**Fig. 1a-c** Example of positive remodelling of left main trunk. The conventional coronary angiogram cannot display any wall irregularity (a). Multislice computed tomography shows a hypodense area (arrowhead) in a multiplanar reconstruction (b). The corresponding cross section (c) shows a hypodense plaque within the vessel wall, which does not narrow the lumen.

*Fig. 1a-c Esempio di rimodellamento positivo del tronco comune. L'angiografia coronarica convenzionale (ACC) non evidenzia alterazioni di parete (a). La TCMS mostra un'area ipodensa (testa di freccia) in una ricostruzione multiplanare (b). La corrispondente sezione assiale (c) evidenzia una placca ipodensa all'interno della parete del vaso che non produce stenosi.*

inflammatory cells [19]. According to Burke et al. and Falk et al. [20, 21], plaque with a thin fibrous cap, less than 65- $\mu$ m thick, loses its stability and becomes unable to withstand circumferential stress, with subsequent rupture. The amount of lipid and composition of the lipid pool also promote plaque instability [22, 23]. Inflammation is a third factor affecting plaque vulnerability. Macrophages infiltrate the vessel wall and release proteases capable of degrading the intracellular matrix [24, 25]. Thinning of the fibrous cap by metalloproteinases is therefore at the basis of atherosclerotic plaque rupture.

Virmani et al. [26] recently proposed a new classification that correlates plaque histology with disease progression. Naghavi et al. [27] identified the various types of vulnerable plaque and the criteria for its definition. These last two contributions have made it possible to correlate the progression of coronary atherosclerosis with clinical syndromes (Fig. 2). The main criteria are:

- Inflammation (presence of monocytes, macrophages, T lymphocytes)
- A large lipid core with a thin fibrous cap
- Exposure of the endothelium with initial platelet aggregation
- Plaque ulceration and stenosis >90%.

Although a vulnerable plaque is the major cause of ulceration, even the characteristics of blood, whether it is prone to thrombosis (“vulnerable blood”), and those of the heart, whether it is prone to arrhythmia (“vulnerable myocardium”), need to be considered in the assessment of coronary

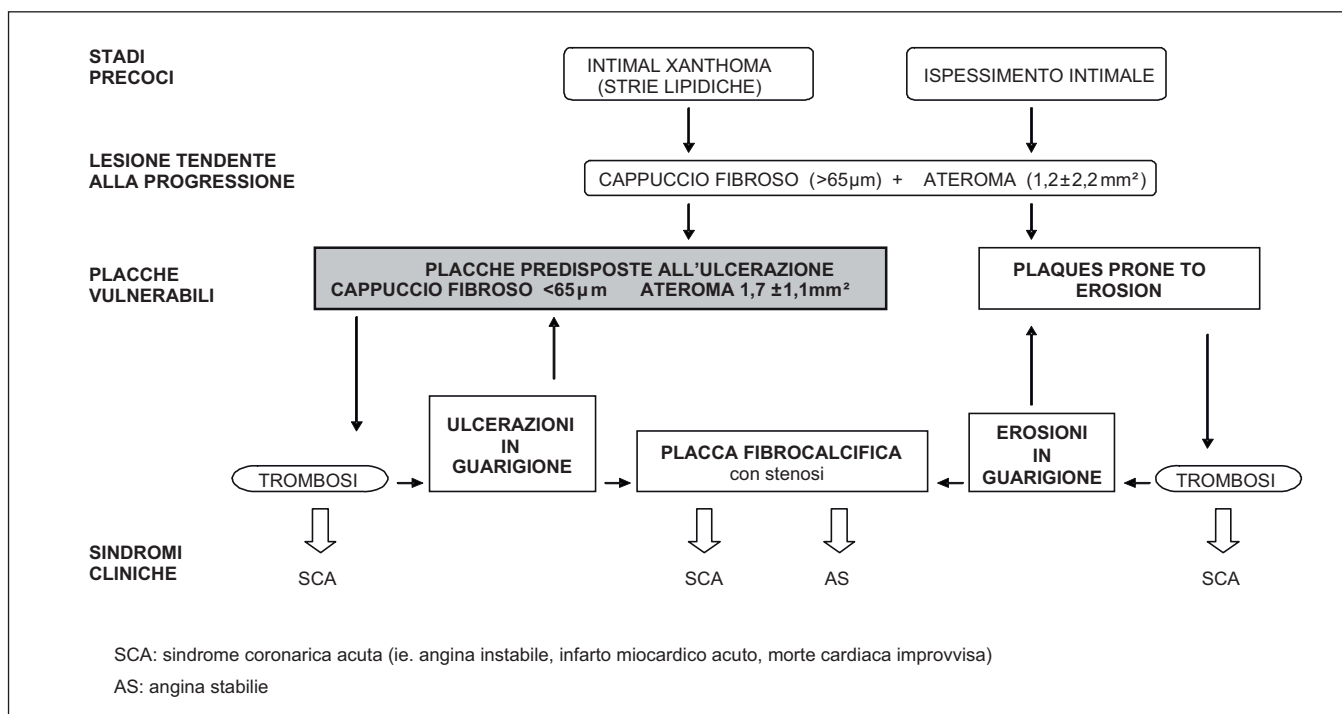
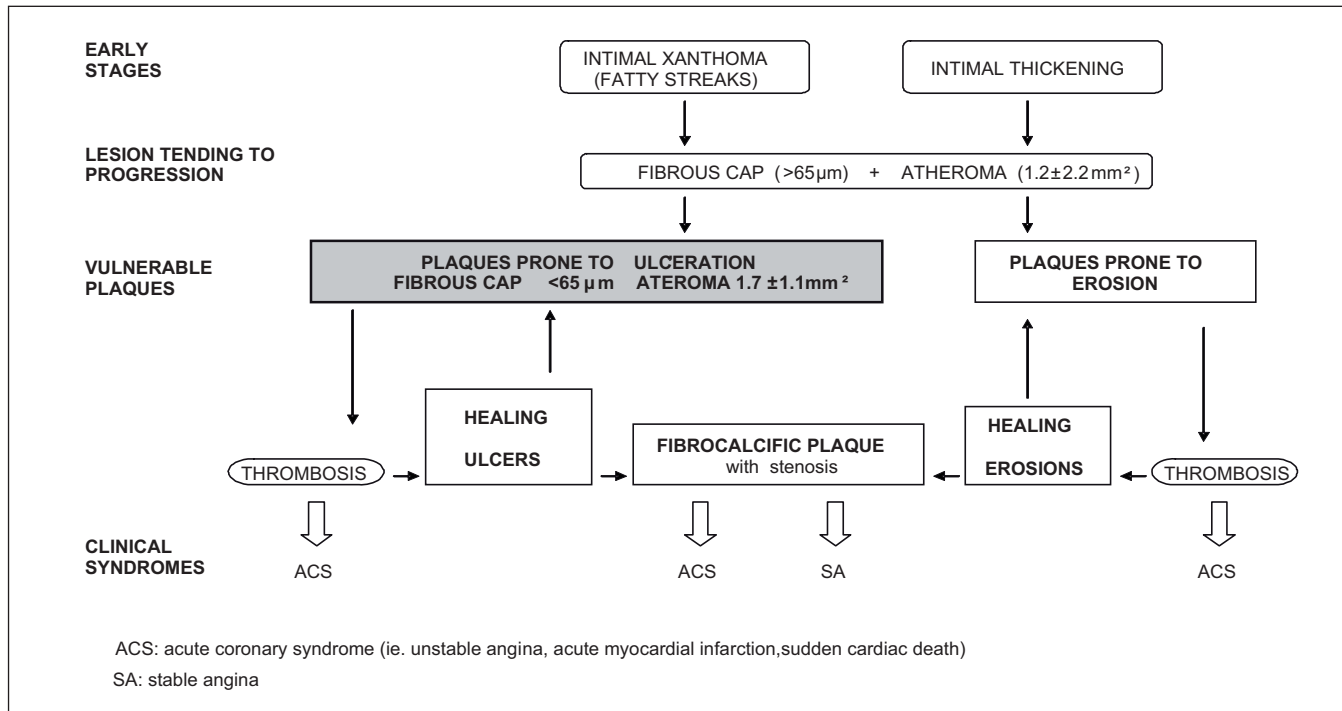
## Metodiche invasive

### Angiografia coronarica

L'ACC rappresenta da piú di 40 anni il gold standard per lo studio delle arterie coronarie, con un'ottima sensibilità nel dimostrare le stenosi vascolari. Tuttavia diversi studi hanno mostrato una rilevante variabilità tra gli osservatori e una non ottimale correlazione con gli studi post-mortem [29, 30]. La visione planare dell'albero coronarico (luminografia) consente l'esecuzione di una stima del lume vascolare (quantitative coronary angiography, QCA), ma non fornisce indicazioni sull'aspetto delle pareti vascolari e l'eventuale presenza di placche [31]. Secondo una metanalisi il 49% delle lesioni “colpevoli”, ovvero responsabili di infarto miocardico acuto (IMA) è causato da stenosi non significative inferiori al 50% [32]. In considerazione delle limitazioni dell'ACC si è registrato un crescente interesse di varie tecniche volte alla visualizzazione delle pareti vascolari, nella speranza di identificare la placca vulnerabile. Molte di queste metodiche sono invasive ovvero basate sull'introduzione di un catetere, come l'ecografia intravascolare (IVUS), che è considerata il gold standard per l'imaging di placca.

### Ecografia intravascolare

L'IVUS è una tecnica invasiva in grado di fornire immagini assiali del lume e della parete dei vasi, superando la visione



**Fig. 2** Erosion of a pathological intimal thickening and rupture of a thin fibrous cap atheroma may lead to thrombosis and result in an acute coronary syndrome, or it may heal. Stable lesions may rupture further or become fibrocalcific and lumen narrowing at the end stage.

**Fig. 2** L'erosione di un patologico ispessimento intimale e l'ulcerazione di un atheroma con sottile cappuccio fibroso possono provocare una trombosi ed originare una sindrome coronarica acuta oppure andare incontro a guarigione. Le lesioni stabili possono ulteriormente ulcerarsi oppure divenire fibrocalcifiche e stenose nell'ultimo stadio.

risk to identify the “vulnerable patient”, that is, the patient at high risk of acute cardiac event [28].

## Invasive modalities

### Coronary angiography

CCA has been the gold standard for the study of the coronary arteries for over 40 years, with excellent sensitivity for demonstrating vascular stenosis. However, several studies have shown considerable interobserver variability and a sub-optimal correlation with postmortem studies [29, 30]. Planar visualisation of the coronary tree (luminography) allows estimation of the vascular lumen [quantitative coronary angiography (QCA)] but does not provide information on the appearance of the vessel walls and the possible presence of plaque [31]. According to a meta-analysis, 49% of culprit lesions – responsible, that is, for acute myocardial infarction (AMI) – are related to nonsignificant stenosis less than 50% [32]. The limitations of CCA have fuelled interest in techniques capable of visualising the vessel walls in the hope of identifying vulnerable plaque. Many of these methods are invasive, that is, based on catheter insertion, such as intravascular ultrasound (IVUS), the gold standard for plaque imaging.

### Intravascular ultrasound

IVUS is an invasive technique able to provide axial images of the vessel lumen and walls, thereby improving on the planar view of angiography. IVUS uses a catheter fitted with a miniature rotating transducer in mechanical systems or made up of an annular array of crystals (up to 64 elements) in electronic systems. Frequencies employed are in the range of 20 and 40 MHz, with an axial resolution between 100 and 200  $\mu\text{m}$ . Lateral resolution ranges from 200 to 250  $\mu\text{m}$ , depending on image depth. Current catheters are 2.6–3.5 French (0.87–1.17 mm) in size and may therefore be used only in the proximal and middle coronary segments and in the absence of severe stenosis. Once inside the vessel, the catheter is withdrawn at a constant speed by means of a motorised mechanism while the study is recorded on a videotape.

On IVUS, the arterial wall usually displays a trilaminar appearance corresponding to the wall components: the intima, media and adventitia. The intima is relatively echogenic, compared with the lumen and media, from which it can be distinguished by its internal elastic membrane. The external elastic membrane forms an appreciable interface that separates the media from the adventitia. There is, instead, no clear interface between the adventitia and perivascular tissues [33–36]. IVUS enables an accurate quantitative assessment of the vessel contours, luminal area, atheroma size (which is relatively hyperechoic to the lumen and media), calcification, stent diameter and areas of remodelling [37].

IVUS may demonstrate the presence of an appreciable atherosclerotic burden in angiographically intact vessels, so this imaging modality may be considered useful for predict-

*planare dell'angiografia. L'apparecchiatura IVUS si avvale di un catetere provvisto di un trasduttore miniaturizzato, rotante nei sistemi meccanici oppure costituito da una matrice anulare di cristalli (fino a 64 elementi) nei sistemi elettronici. Le frequenze impiegate sono comprese tra 20 e 40 MHz, con una risoluzione assiale tra 100 e 200  $\mu\text{m}$ . La risoluzione laterale varia invece tra 200 e 250  $\mu\text{m}$ , a seconda della profondità di immagine. Gli attuali cateteri hanno una dimensione tra 2,6 e 3,5 French (0,87–1,17 mm). Possono pertanto essere utilizzati solamente nei segmenti prossimali e medi delle coronarie ed in assenza di stenosi severe. Una volta posizionato all'interno del vaso il catetere viene ritirato con un meccanismo motorizzato a velocità costante e lo studio viene registrato su nastro.*

*La parete arteriosa all'indagine IVUS mostra solitamente un aspetto trilaminare corrispondente ai componenti della parete: l'intima, la media e l'avventizia. L'intima è relativamente ecogena rispetto al lume e alla media, dalla quale si distingue grazie alla membrana elastica interna. La membrana elastica esterna rappresenta invece un'apprezzabile interfaccia che separa la media dall'avventizia. Non esiste invece una netta interfaccia tra avventizia e tessuti perivascolari [33–36]. L'IVUS consente un'accurata valutazione quantitativa dei contorni dei vasi, dell'area del lume, delle dimensioni dell'ateroma (relativamente iperecogena rispetto al lume e alla media), delle calcificazioni, del diametro degli stent e delle aree di rimodellamento [37].*

*L'IVUS può dimostrare la presenza di un apprezzabile carico aterosclerotico in vasi angiograficamente indenni e pertanto questa modalità di imaging potrebbe essere considerata utile nel predire il rischio di un evento acuto [38]. Sebbene l'IVUS consenta una dettagliata visione della parete dei vasi, l'interpretazione della composizione di placca verte esclusivamente sulla semplice valutazione qualitativa degli echi. L'ecogenicità delle differenti componenti della placca può, infatti, esibire analoghe proprietà acustiche e, pertanto, strutture diverse possono assumere lo stesso aspetto. I trombi intracoronarici, gli ateromi, le aree necrotiche e l'emorragia intrapacca appaiono come aree a ridotta ecogenicità. Le placche ipoecogene vengono definite placche “soft”, in riferimento non alla composizione tessutale, ma alle caratteristiche del segnale acustico rispetto all'avventizia [39, 40]. Le placche definite “fibrose” hanno ecogenicità intermedia e sono iperecogene rispetto all'avventizia. Le placche “calcifiche” sono invece caratterizzate da echi iper-riflettenti con cono d'ombra posteriore [41]. In realtà sono molto comuni placche a composizione mista con corrispettivo aspetto ecografico “misto”.*

*L'IVUS non è immune da artefatti. In particolare la visualizzazione delle placche è inficiata da quelli da riverberazione (“ring-down” ad anello, blood speckle), a meno che non si provveda a diminuire i guadagni, pur con il rischio di provocare un'attenuazione del segnale nei tessuti bersaglio [37].*

*Numerosi studi in vivo mostrano risultati promettenti circa le effettive capacità di visualizzazione della placca vulnerabile e la sua correlazione con le sindromi coronariche acute [42–46]. In particolare, uno studio esteso alle tre coronarie ha evidenziato come nei pazienti con sindrome co-*

ing the risk of an acute event [38]. Although IVUS accurately depicts the vessel walls, interpretation of plaque composition relies exclusively on the qualitative evaluation of echoes. The echogenicity of the different plaque components may, in fact, exhibit similar acoustic properties, so different structures may have the same appearance. Intracoronary thrombi, atheromas, necrotic areas and intraplaque haemorrhage all appear as areas of reduced echogenicity. Hypoechoic plaque is defined as “soft” plaque, not in relation to its tissue composition but to the characteristics of its acoustic signal relative to the adventitia [39, 40]. “Fibrous” plaque has intermediate echogenicity and is hyperechoic relative to the adventitia. “Calcific” plaque is, instead, characterised by hyperechoic echoes with the posterior shadow cone [41]. In fact, mixed-composition plaque with a corresponding “mixed” sonographic appearance is very common.

IVUS is not free of artefacts. In particular, plaque visualisation is limited by reverberation artefacts (ring-down, blood speckle) unless gain is decreased, even though there is a risk of attenuating the signal in the target tissues [37].

Several in vivo studies have shown promising results as to the technique’s effective ability to visualise vulnerable plaque and its correlation with acute coronary syndromes [42–46]. In particular, one study extended to the three coronary arteries showed that IVUS can identify multiple ulcerated plaque disseminated along the coronary tree independently of the culprit lesion in patients with acute coronary syndrome [47]. However, differentiation of the lipid core (area of reduced echogenicity) from the fibrous tissue is still difficult, as the thickness of the fibrous cap is below the technique’s spatial resolution. A new IVUS-related technology, called virtual histology, has recently been introduced that generates colour maps of plaque composition on the basis of the amplitude and frequency of the echoes [48–50]. Though considered the reference standard for plaque evaluation, IVUS cannot be routinely used because of its invasiveness, which implies a 1%–3% complication rate [51, 52], the cost of materials and the time required for a single procedure. In particular, the excessive length of the examination does not allow for a panoramic assessment of all of the coronary arteries, and therefore, the study of plaque is somewhat segmental. Currently, IVUS is considered supplemental – though with independent value – to angiography, which is particularly useful in ostial or bifurcation stenosis, in the assessment of diffusely atherosclerotic vessels and in the visualisation of eccentric plaques [37]. IVUS has received the approval of the US Food and Drug Administration (FDA).

#### Elastography

Elastography is an IVUS-related technique that relies on the different mechanical properties of tissues. In particular, by applying a known pressure and recording the strain produced, one can define the heterogeneity of the tissue of an atherosclerotic plaque with high reliability [53]. The strain recorded is codified by means of a chromatic scale, and the result is an IVUS image to which functional data on wall elastography are added. On the basis of its deformability, plaque is considered soft when rich in lipids or hard when made up of fibrous

*ronarica acuta l’IVUS possa identificare multiple placche ulcerate disseminate nell’albero coronarico indipendentemente dalla lesione colpevole [47]. Tuttavia, è ancora ardua una differenziazione del core lipidico (area a ridotta ecogenicità) dal tessuto fibroso, dal momento che lo spessore del cappuccio fibroso è al di sotto della risoluzione spaziale della metodica. Recentemente è stata introdotta una nuova tecnologia IVUS-relata, definita istologia virtuale, che, sulla base dell’ampiezza e della frequenza degli echi, riesce ad elaborare mappe a colori della composizione di placca [48–50]. L’IVUS pur essendo considerata lo standard per la valutazione della placca non può essere utilizzata routinariamente a causa della sua invasività, che implica un tasso di complicanze dell’1%–3% [51, 52], dei costi dei materiali e del tempo necessario per una singola procedura. In particolare, l’eccessiva durata dell’esame non permette uno studio panoramico di tutte le coronarie e quindi lo studio di placca è piuttosto settoriale. Allo stato attuale, pur con un valore indipendente, l’IVUS è considerata supplementare all’angiografia, di particolare utilità nello studio delle stenosi ostiali o di biforcazione, nella valutazione dei vasi diffusamente interessati da aterosclerosi, nella visualizzazione delle placche eccentriche [37]. L’IVUS ha ricevuto l’approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA).*

#### Elastografia

*L’elastografia è una tecnica IVUS-relata che sfrutta le diverse proprietà meccaniche dei tessuti. In particolare applicando una pressione nota e registrando la tensione prodotta è possibile definire l’eterogeneità tissutale di una placca aterosclerotica con elevata attendibilità [53]. La tensione registrata è codificata mediante una scala cromatica e il risultato è un’immagine IVUS alla quale si sommano le informazioni funzionali elastografiche di parete. In base alla deformabilità una placca è considerata soft, perché ricca in lipidi, o hard, perché costituita da tessuto fibroso o calcio. Studi su pazienti con angina stabile, angina instabile e IMA hanno evidenziato caratteristiche di deformabilità delle placche significativamente diverse [54].*

#### Termografia

*A differenza delle altre metodiche invasive che forniscono una visualizzazione diretta, la termografia ha come obiettivo quello di caratterizzare la placca dal punto di vista metabolico-funzionale. In particolare, condizioni di flogosi localizzata, e quindi di incremento della temperatura, si associano ad instabilità della placca: è possibile misurare queste variazioni di temperatura con dei sensori applicati a cateteri (sensibilità termica 0,05°C, risoluzione spaziale 500 µm) [55, 56]. Il riscontro di valori di temperatura significativamente diversi in pazienti con infarto miocardico rispetto a pazienti con angina stabile è la dimostrazione di placche in differente stato metabolico [57]. L’informazione aggiuntiva sullo stato flogistico della placca risulta di grande importanza se associata ad una metodica visual-ba-*

tissue or calcium. Studies on patients with stable angina, unstable angina and AMI have shown significantly different characteristics of plaque deformability [54].

### Thermography

Unlike the other invasive modalities that provide direct visualisation, thermography aims to provide a metabolic–functional characterisation of plaque. In particular, local inflammatory states, and consequent rise in temperature, are associated with plaque instability: these temperature variations can be measured by sensors applied to catheters (thermal sensitivity 0.05°C, spatial resolution 500 µm) [55, 56]. The finding of significantly different temperature values between patients with myocardial infarction and patients with stable angina is proof that plaque is in a different metabolic state [57]. Additional information on the inflammatory status of plaque is of great value when associated with a visual-based method.

### Angioscopy

Vascular angioscopy is the only technique allowing direct visualisation of the endothelium and superficial components of atherosclerotic plaque [58]. Compared with IVUS, angioscopy is more sensitive in evaluating the presence of the lipid core and thrombotic apposition in complicated plaque [59]. Takano et al. [60] recently provided a very accurate description of fissured fibrous caps, with free flap in the lumen, or ulcerated caps, with a crater appearance. Despite these advantages, the technique does not currently seem to have real prospects for clinical use. Angioscopy does not provide a quantitative analysis and is unable to assess lesions below a stenosis. In addition, a temporary occlusion of the vessel needs to be induced in order to view the lesion, as the light signal is heavily affected by the presence of blood. Angioscopy has been approved for clinical use in Japan only.

### Optical coherence tomography

Optical coherence tomography reconstructs images on the basis of the codification of an image reflected in a similar manner to US, with the difference that infrared rays are used instead of US. The technique's major advantage is spatial resolution, 10–20 µm, approximately ten times higher than that of IVUS [61]. Currently, it is the only technique capable of accurately visualising fibrous caps at risk of rupture ( $\leq 65$  µm) and identifying a complicated lesion [62]. Its major limitation is the complexity of the procedure: a transient ischaemia of approximately 20 s has to be induced, as electromagnetic waves are heavily attenuated by blood. Another limitation is its poor penetration depth (1–2 mm), which does not allow assessment of the entire thickness of the vessel [63].

### Spectroscopy

Raman spectroscopy is based on the phenomenon described by the Indian physicist Raman, whereby the inelastic colli-

### Angioscopia

*L'angioscopia vascolare è l'unica tecnica che permette una visione diretta dell'endotelio e delle componenti superficiali della placca aterosclerotica [58]. Rispetto all'IVUS, l'angioscopia valuta con maggiore sensibilità la presenza del core lipidico e la sovrapposizione trombotica nella placca complicata [59]. Recentemente Takano et al. [60] hanno descritto in maniera molto accurata il cappuccio fibroso fissurato, con flap libero nel lume vascolare oppure ulcerato con immagine a "cratere". Nonostante tali vantaggi, la tecnica non sembra attualmente avere reali prospettive di utilizzo clinico. L'angioscopia non permette un'analisi quantitativa, difficilmente valuta lesioni a valle delle stenosi. È necessario, inoltre, produrre un'occlusione temporanea del vaso per visualizzare la lesione, essendo il segnale luminoso fortemente disturbato dalla presenza del sangue. L'utilizzo in ambito clinico è approvato solamente in Giappone.*

### Optical coherence tomography

*La tomografia a coerenza ottica ricostruisce le immagini a partire dalla codifica di un segnale riflesso in modo analogo all'ecografia, con la differenza che al posto degli ultrasuoni si utilizzano i raggi infrarossi. Il punto di forza della metodica è rappresentato sicuramente dalla risoluzione spaziale, dai 10 ai 20 µm, circa 10 volte superiore rispetto all'IVUS [61]. Attualmente è l'unica tecnica capace di visualizzare con precisione il cappuccio fibroso a rischio di rottura ( $\leq 65$  µm) e di identificare una lesione complicata [62]. Il maggiore limite è rappresentato dalla complessità della procedura: è necessario produrre un'ischemia transitoria di circa 20 secondi, poiché le onde elettromagnetiche vengono fortemente attenuate dal sangue. Un'altra limitazione è costituita dalla scarsa penetrazione in profondità (1–2 mm) che non consente una valutazione a tutto spessore del vaso [63].*

### Spettroscopia

*La spettroscopia Raman si fonda sul fenomeno, evidenziato dall'omonimo fisico indiano, per il quale dalla collisione anelastica tra un fotone (con  $\lambda$  compresa tra 750 e 850 nm) e una molecola scaturiscono emissioni di luce a differente frequenza [64]. Un catetere (~1 mm) emette un fascio laser in direzione del tessuto da studiare e nel fascio riflesso è contenuto lo spettro delle strutture chimiche presenti. Alcuni ricercatori hanno elaborato il segnale Raman proveniente dalle placche aterosclerotiche di coronarie ex vivo, distinguendo le differenti tipologie di lipidi e il calcio [65–67]. La spettroscopia Raman ha indiscutibili potenzialità per lo studio dell'aterosclerosi in termini di composizione chimica, ma non fornisce alcuna informazione sulla morfologia delle arterie.*

*La spettroscopia che utilizza i raggi del vicino infrarosso, con  $\lambda$  compresa fra 750 e 2500 nm, garantisce una profondità di penetrazione fino a 2 mm. Moreno et al. [68] hanno dimostrato in vitro la presenza di uno spettro caratteristico per le placche vulnerabili, riportando sensibilità e specificità molto elevate per i componenti lipidici della placca.*



sion of a photon (with  $\lambda$  between 750 and 850 nm) and a molecule generates light emissions with different frequencies [64]. A catheter (~1 mm) emits a laser beam focused on the tissue under examination, and the reflected beam contains the spectrum of the chemical structures present in the tissue. Some researchers have processed the Raman signal from coronary atherosclerotic plaques ex vivo, differentiating different types of lipids and calcium [65–67]. Raman spectroscopy has indisputable potential for the study of atherosclerosis in terms of chemical composition but provides no information on arterial morphology.

Near-infrared spectroscopy, with  $\lambda$  between 750 and 2500 nm, has a penetration depth up to 2 mm. Moreno et al. demonstrated the presence of a characteristic spectrum for vulnerable plaque in vitro, reporting very high sensitivity and specificity for the lipid plaque components [68]. The ex vivo analysis conducted on carotid plaque characterised as stable and vulnerable demonstrated significantly different absorption spectra [69].

## Noninvasive modalities

### Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance imaging (MRI) was the first noninvasive modality whose potential for tissue characterisation was applied to the study of atherosclerotic plaque [70]. The lipid component is characterised by a hyperintense signal on T1- and DP-weighted images and variable signal on T2-weighted images. The fibrous component is moderately hyperintense on T1-, DP- and T2-weighted images. Calcium is markedly hypointense on T1-, DP- and T2-weighted images. The use of dedicated coils has made it possible to achieve excellent spatial resolution (400×400  $\mu\text{m}$ ) and to assess the fibrous cap in carotid atheromas [71]. Results at the coronary level have not been equally convincing, as the coronaries are small, tortuous vessels in continuous movement. The sequences employed for luminography are three-dimensional (3D) turbo field-echo sequences with prospective echocardiogram (ECG) triggering and without contrast administration; the spatial resolution of these sequences is 1.9×1.2×1.2 mm. Study of the vessel wall involves the use of double inversion recovery (IR) black-blood fast spin echo (FSE) sequences characterised by short radiofrequency pulses and preliminary inversion pulse, which ensure optimal suppression of the endovascular signal and minimise artefacts due to vessel motion [72]. Contrast-enhanced sequences with gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA) or ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) (selectively taken up by macrophages in inflamed unstable plaque) have also been tested and shown to improve the sensitivity of the method [73]. Another possibility offered by MRI is the suppression of the signal coming from the epicardial fat tissue, which improves visualisation of the vascular wall [74].

Only few reports exist that document the characterisation of coronary atherosclerotic plaque in vivo [75, 76]. More-

*L'analisi ex vivo condotta su placche carotidiche classificate come stabili e vulnerabili ha dimostrato spettri di assorbimento significativamente diversi [69].*

## Metodiche non invasive

### Risonanza magnetica

*La risonanza magnetica (RM) è stata la prima metodica non invasiva, le cui potenzialità di caratterizzazione tissutale siano state applicate al fine di studiare la placca aterosclerotica [70]. La componente lipidica è caratterizzata da un segnale iperintenso nelle immagini pesate in T1 e DP, e variabile nelle T2 pesate. La componente fibrocellulare si presenta moderatamente iperintensa nelle immagini T1, DP e T2 pesate. Il calcio si presenta marcatamente ipointenso in T1, DP e T2. L'utilizzo di bobine dedicate ha permesso di raggiungere un'ottima risoluzione spaziale (400×400  $\mu\text{m}$ ) e di valutare il cappuccio fibroso a livello delle carotidi [71]. A livello delle coronarie i risultati non sembrano, per ora, altrettanto convincenti perché le coronarie sono vasi di ridotte dimensioni, a decorso tortuoso ed in continuo movimento. Attualmente per la luminografia sono utilizzate sequenze 3D turbo field-echo con trigger ECG prospettico senza mezzo di contrasto che presentano una risoluzione spaziale di 1,9 × 1,2 × 1,2 mm. Lo studio di parete prevede l'utilizzo di sequenze "a sangue nero" (Dual-IR black-blood FSE), caratterizzate da brevi impulsi di radiofrequenza e preliminare impulso di inversione, che garantiscono un'ottima soppressione del segnale endovascolare e minimizzano gli artefatti dovuti al movimento dei vasi [72]. Sono state sperimentate anche sequenze con mezzo di contrasto gadolinio-DTPA o USPIO (selettivamente fagocitato dai macrofagi nelle placche infiammate instabili), che hanno migliorato la sensibilità della metodica [73]. Un'altra opportunità offerta dalla RM consiste nella soppressione del segnale proveniente dal tessuto adiposo epicardico che permette una migliore visualizzazione della parete vascolare [74].*

*In letteratura sono presenti, ad oggi, poche esperienze che documentano la caratterizzazione della placca aterosclerotica coronarica umana in vivo [75, 76]. Si tratta inoltre di lavori difficilmente riproducibili, effettuati su piccole casistiche senza il controllo IVUS. Nuove prospettive di sviluppo sono legate all'utilizzo di alti campi magnetici fino ad intensità di 9,4 T [77] e alle applicazioni intravascolari. In particolare l'introduzione di bobine intravascolari ha permesso il miglioramento della risoluzione spaziale fino a 150  $\mu\text{m}$  in un campo magnetico di 4,7 T, ampliando le possibilità di caratterizzazione tissutale [78, 79]. Si prospettano tuttavia tempi piuttosto lunghi per una possibile applicazione clinica.*

### Medicina nucleare

*Il punto di forza della medicina nucleare consiste nella capacità di evidenziare l'attività metabolica della placca e di fornire informazioni funzionali complementari a quelle delle metodiche radiologiche. È stato dimostrato che la vulnerabi-*

over, these studies are difficult to reproduce and were conducted on small patient samples without IVUS correlation. New prospects for development are related to the use of high magnetic fields up to 9.4 Tesla (T) [77] and intravascular applications. In particular, the introduction of intravascular coils has improved spatial resolution up to 150  $\mu\text{m}$  in a 4.7-T magnetic field, extending the potential for tissue characterisation [78, 79]. It will, however, take years before possible clinical applications begin.

### Nuclear medicine

The strength of nuclear medicine is its ability to visualise the metabolic activity of a plaque and provide complementary functional information to that offered by radiological modalities. Plaque vulnerability has been shown to be closely related to its metabolic activity [80]. The leading modality in nuclear medicine is currently positron emission tomography (PET), which acquires images with a spatial resolution up to 4–5 mm, thereby improving on the performance of single photon emission computed tomography (SPECT), which has a resolution of 10–15 mm [81]. At the level of the carotids, atherosclerotic plaque has been shown to accumulate the radionuclide  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose, which competes with glucose for uptake by metabolically active cells [82]. The problem that hinders application to the coronaries is, as for other modalities, related to vessel anatomy and heart pulsatility. To obtain good-quality images, the radiotracer must have rapid clearance from the bloodstream and a good target-to-background concentration ratio. Given the small size of the plaque, in which the radionuclide concentrates, an inadequate concentration ratio can impair the quality of scintigraphy images. To improve performance, intravascular scintillators have been recently developed that ensure higher sensitivity [83].

Nuclear medicine applications extend to molecular imaging and in particular to the study of neoangiogenesis. Neoangiogenesis is physiologically present in tissue renewal processes and is a major step in wound healing [84]. Proliferation of the vasa vasorum characterises several pathological processes, such as tumours and chronic inflammation [85]. Major correlations have also been demonstrated with atherosclerotic plaque vulnerability [86, 87].

### Multislice computed tomography

The first applications of CT to the study of the heart date back to the early 1990s. These studies used fourth-generation CT, electron beam computed tomography (EBCT), at the time the only technology with a temporal resolution capable of acquiring images synchronised with the cardiac cycle. These experiences were aimed at visualising coronary calcium and allowed a direct assessment of the coronary tree [88]. The method had high sensitivity [89] and allowed definition of a calcium-score parameter that could quantify disease severity [90].

The calcium score currently appears valuable in the determination of cardiovascular risk [91]. Assessment of the patient's biochemical parameters and history (Framingham Global Risk Score) underestimates risk and results in a wide

*lità è strettamente correlata al grado di attività metabolica della placca [80]. La metodica di punta della medicina nucleare è attualmente la Positron Emission Tomography (PET) che ha la capacità di acquisire immagini con risoluzione spaziale fino a 4–5 mm, migliorando la performance della Single Photon Emission Tomography (SPECT), che ha una risoluzione di 10–15 mm [81]. Nelle carotidi, è stata documentata la localizzazione del radionuclide  $^{18}\text{F}$ -fluorodeossiglucosio, che compete con il glucosio nei processi di uptake da parte di cellule metabolicamente attive, a livello delle placche aterosclerotiche [82]. Il problema che limita l'applicazione alle coronarie è, come per altre metodiche, legato all'anatomia dei vasi e alla pulsatilità cardiaca. Per ottenere immagini di buona qualità, il radiotracciante deve avere una rapida clearance dal torrente ematico e un favorevole rapporto di concentrazione target-background. Considerando le esigue dimensioni delle placche entro le quali si concentra il radionuclide, l'insufficiente rapporto di concentrazione rappresenta un ostacolo che inficia la qualità delle immagini scintigrafiche. Per migliorare la performance della tecnica sono stati, di recente, sviluppati scintillatori intravascolari al fine di garantire una più elevata sensibilità [83].*

*Le applicazioni della medicina nucleare si estendono all'imaging molecolare e in particolare allo studio della neoangiogenesi. La neoangiogenesi è presente fisiologicamente nei processi di rinnovamento tissutale e costituisce una tappa fondamentale del meccanismo di guarigione delle ferite [84]. La proliferazione dei vasa vasorum caratterizza differenti processi patologici, come la malattia tumorale e i processi infiammatori cronici [85]. Sono state dimostrate importanti correlazioni con la vulnerabilità della placca aterosclerotica [86, 87].*

### Tomografia computerizzata multistrato

*Le prime applicazioni della tomografia computerizzata (TC) allo studio del cuore risalgono all'inizio degli anni '90. Questi studi utilizzavano apparecchi TC di IV generazione, il tomografo a fascio di elettroni (Electron Beam Computed Tomography, EBCT), allora l'unica tecnologia con risoluzione temporale in grado di acquisire immagini sincronizzate con il ciclo cardiaco. Queste esperienze erano finalizzate alla visualizzazione del calcio coronarico e permettevano indirettamente la valutazione dell'albero coronarico [88]. La metodica era caratterizzata da un'elevata sensibilità [89] tanto da consentire la formulazione di un parametro di calcium-score, in grado di quantificare lo stato di malattia [90].*

*Attualmente il calcium score sembra avere valore nell'inquadramento del rischio cardiovascolare [91]. Infatti, la valutazione dei parametri bioumorali e l'anamnesi (Framingham Global Risk Score) sottostimano il rischio ed evidenziano una larga fetta di pazienti a rischio intermedio. Il ruolo del calcium score resta ancora discusso e, comunque, la posizione ufficiale dell'ultimo consensus document non è favorevole all'utilizzo dell'EBCT a scopo di screening [92–95].*

*L'EBCT non è tuttavia in grado di visualizzare le altre componenti della placca aterosclerotica. Parallelamente, la TCMS si è rivelata affidabile nel rilevare la presenza del calcio e offre inoltre la possibilità di visualizzare lesioni non calcifiche*

proportion of patients with intermediate risk. The role of the calcium score is still debated, and the official position of the latest consensus document does not favour the use of EBCT as a screening tool [92–95].

EBCT is not, however, able to visualise the other components of atherosclerotic plaque. In parallel, MSCT has proved to be reliable for detecting the presence of calcium and offers the possibility of visualising noncalcified lesions [96]. Recent technological developments (64-slice CT) have provided MSCT with a spatial resolution of  $0.3 \times 0.3 \times 0.4 \text{ mm}^3$  (isotropic voxel) associated with a temporal resolution of 165 ms (with  $180^\circ$  acquisition protocol).

The current protocol for the evaluation of coronary artery stenosis employs the following parameters: scan with 120 kV and 800–900 mAs, image reconstruction with 0.6- to 0.75-mm section thickness and 0.3- to 0.4-mm reconstruction increment [97–100]. The contrast material has to provide adequate intravascular opacification and must therefore have a high iodine concentration (350–400 mgI/ml) and reach the coronary district with a high flow rate (4–5 ml/s) [101]. For the best vascular attenuation to be obtained, the beginning of the scan should be synchronised with the arrival of the contrast material by using the bolus tracking technique [102]. Acquisition is followed by image reconstruction from the raw data. The reconstruction algorithm exploits the possibility of retrospectively synchronising the data with a specific phase of the cardiac cycle expressed as a percentage of the R-R interval or as a distance in milliseconds from the subsequent R wave. Slices reconstructed in this fashion are defined as isocardiophasic, as they belong to the same phase of the cardiac cycle. The third step is image analysis. The native axial images and the related multiplanar reconstructions (MPR) and maximum intensity projections (MIP) are directly analysed on the workstation. This type of study cannot be viewed and evaluated on film, as the complexity and tortuousness of the structures being studied is such that the process would require printing out an excessive number of images.

The diagnostic performance of MSCT is considered excellent in the evaluation of coronary stenosis. Sixteen-slice scanners have a sensitivity between 82% and 95%, a specificity between 93% and 98% and a negative predictive value (NPV) of 97%–99% [103–105]. A meta-analysis of coronary angiography has, however, revealed that 49% of AMI are caused by lesions with stenosis less than 50% [32]. Atherosclerotic disease therefore progresses towards clinically significant stenosis with an increasing burden of initially noncalcified plaque, which triggers acute events. In view of its ability to assign density values [Hounsfield units (HU)] to the structures being studied, CT appears to be the ideal imaging modality for visualising and quantifying plaque components, which angiography is unable to detect (Figs. 3 and 4) [106, 107].

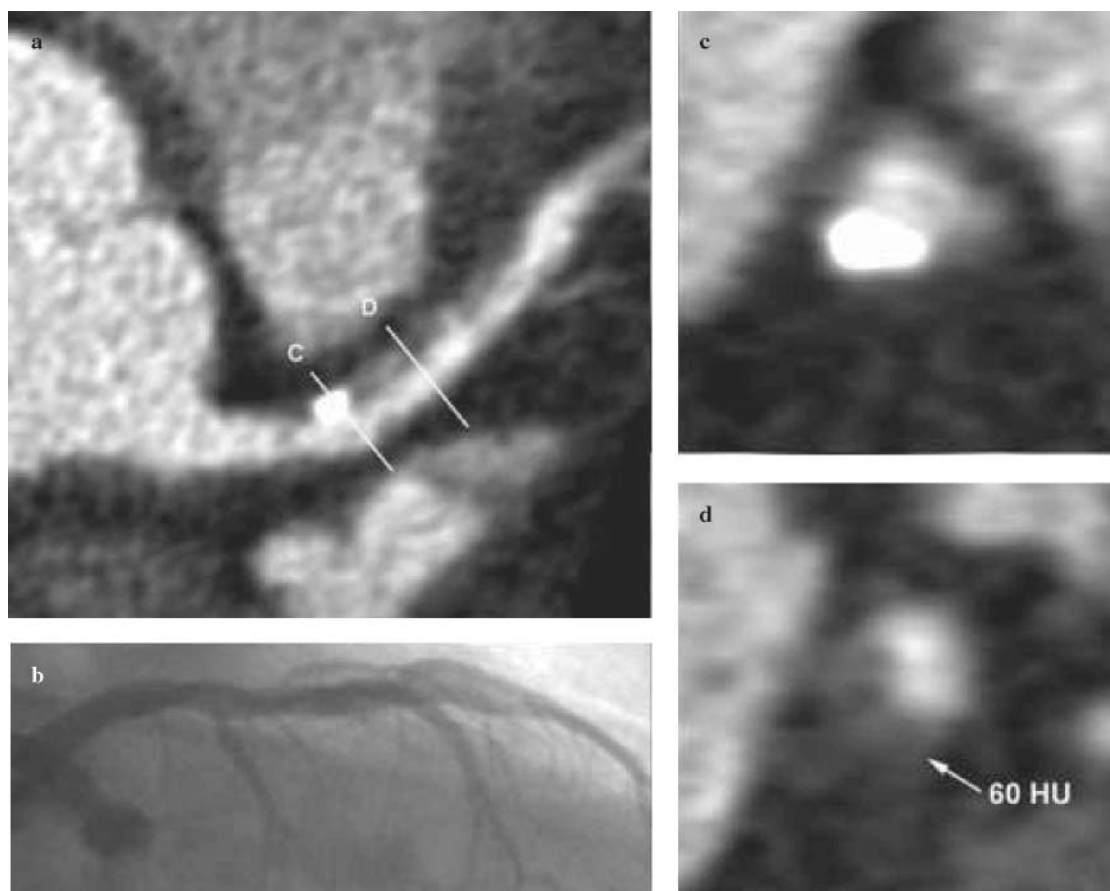
Estes et al. [108] showed that plaque characterisation based on density is possible at the carotid level. Following a preliminary study in which Kopp et al. [109] compared the IVUS criteria (soft, intermediate and calcified plaque) and MSCT criteria, Schroeder et al. [110], analysed the configuration of 34 plaques using MSCT and IVUS correlation. They found a correct density differentiation between soft, intermediate and calcified plaque. Leber et al. showed that the lesion IVUS fea-

[96]. I recenti avanzamenti tecnologici (TC a 64 strati) hanno conferito alla TCMS una risoluzione spaziale di  $0,3 \times 0,3 \times 0,4 \text{ mm}^3$  (voxel isotropico) associata ad una risoluzione temporale di 165 ms (con protocollo di acquisizione a  $180^\circ$ ).

Il protocollo usato attualmente per la valutazione delle stenosi coronariche prevede l'utilizzo dei seguenti parametri: scansione con 120 kv e 800–900 mAs, ricostruzione dell'immagine con spessore di strato di 0,6–0,75 mm e incremento di ricostruzione di 0,3–0,4 mm [97–100]. Il mezzo di contrasto deve fornire un'adeguata opacizzazione intravascolare. Pertanto la concentrazione iodica deve essere elevata (350–400 mgI/ml) e arrivare nel distretto coronarico con alta velocità di flusso (4–5 ml/s) [101]. Per ottenere la migliore attenuazione vascolare è opportuno sincronizzare l'inizio della scansione con l'arrivo del Mdc utilizzando la tecnica del bolus tracking [102]. All'acquisizione segue la fase di ricostruzione dell'immagine a partire dai dati grezzi di scansione. L'algoritmo di ricostruzione sfrutta la possibilità di sincronizzare retrospettivamente i dati con una particolare fase del ciclo cardiaco espressa come percentuale dell'intervallo R-R oppure come distanza in ms dalla successiva onda R. Gli strati così ricostruiti possono essere definiti isocardiofasici, poiché appartengono alla stessa fase del ciclo cardiaco. La terza fase è quella dell'analisi delle immagini. Le immagini native assiali e le relative ricostruzioni multiplanari (MPR) e proiezioni di massima intensità (MIP) vengono analizzate direttamente alla workstation. Non è pensabile osservare e valutare questo tipo di esame su pellicola perché le strutture in studio hanno un'anatomia talmente complessa e tortuosa che richiederebbe la stampa di un numero troppo elevato di immagini.

La performance diagnostica della TCMS è considerata eccellente nella valutazione delle stenosi coronariche. Gli apparecchi a 16 strati mostrano una sensibilità fra l'82% e il 95%, una specificità fra il 93% e il 98% e un valore predittivo negativo fra il 97% e il 99% [103–105]. Una metanalisi di dati coronarografici ha, tuttavia, evidenziato che il 49% degli IMA è causato da lesioni inferiori al 50% di stenosi [32]. La malattia aterosclerotica progredisce pertanto verso la stenosi clinicamente significativa con un carico crescente di placche, in principio non calcifiche, che scateneranno gli eventi acuti. La TC in virtù della capacità di attribuire valori numerici di densità in unità Hounsfield (HU) alle strutture esaminate sembrerebbe il metodo di imaging ideale per visualizzare e quantificare i componenti della placca aterosclerotica che l'angiografia non riesce ad apprezzare (Figg. 3 e 4) [106, 107].

Estes et al. [108] hanno evidenziato come sia possibile una caratterizzazione di placca secondo la densità a livello delle carotidi. In seguito ad uno studio preliminare, nel quale Kopp et al. [109] hanno confrontato i criteri IVUS (soffice, intermedia e calcifica) e quelli TCMS, Schroeder et al. [110] hanno analizzato la configurazione di 34 placche mediante TCMS con controllo IVUS, trovando una corretta differenziazione in densità tra placche soffice, intermedie e calcifiche. Leber et al. [111] hanno mostrato che le caratteristiche IVUS delle lesioni correlano con l'attenuazione TCMS nel 78% delle sezioni contenenti placche ipoecogene (placche soft), nel 78% delle sezioni contenenti placche iperecogene (placche fibrose), nel 95% delle sezioni contenenti placche calcifi-

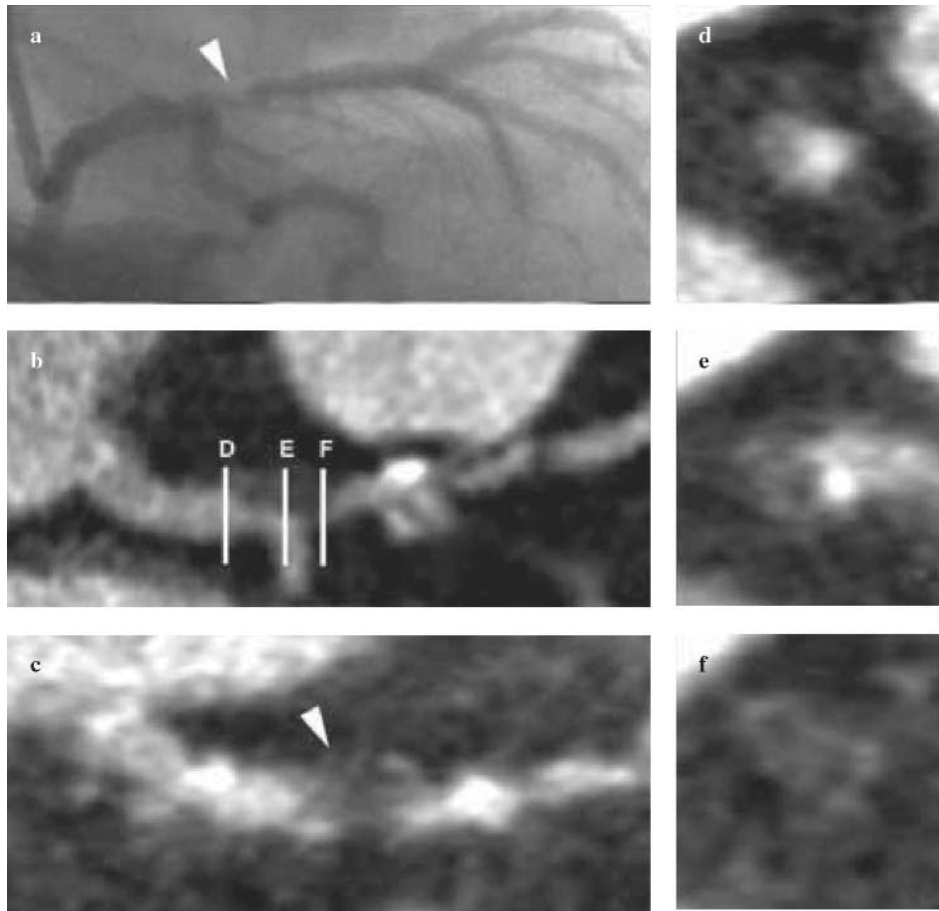


**Fig. 3a-d** Calcified and noncalcified plaque in the left anterior descending artery imaged by multislice computed tomography (a). Conventional coronary angiogram fails to visualise these features (b). The corresponding cross sections display lesions with different attenuation (c,d).

**Fig. 3a-d** Placche calcifiche e non calcifiche a livello dell'arteria discendente anteriore (ADA) visualizzate mediante TCMS (a). Le medesime aree non vengono evidenziate dall'ACC (b). Le corrispondenti immagini assiali mostrano lesioni di diversa densità (c,d).

tures correlated with MSCT attenuation in 78% of sections containing hypoechoic plaque (soft plaque), in 78% of sections containing hyperechoic plaque (fibrous plaque) and in 95% of sections containing calcified plaque. In 484 of the 525 sections examined (92%), atherosclerotic lesions were correctly excluded, whereas the remaining 8% were incorrectly classified as containing prevalently noncalcified plaque (36/41 sections), owing to adjacent calcification, stents or image quality. Despite these promising results, there is some overlap in density values between plaque which is hyperechoic and hyperechoic at IVUS [111]. The study by Achenbach et al. reports a sensitivity of 82% (41/50 segments with plaque) and a specificity of 88% (29/33 intact segments) relative to IVUS, although sensitivity is only 53% for noncalcified plaque. Visualisation of noncalcified plaque is limited by the size of the plaque and vessel, accuracy improving when the analysis is restricted to the proximal segments (Tables 2 and 3) [112]. More recently, Leber et al. [113] demonstrated a substantial difference in the composition of plaque of patients with AMI and those with stable angina. Noncalcified plaque are more common in AMI, and the severity of atherosclerosis will therefore be underestimated if only calcified plaque is considered. The literature data agree on this point: the plaque of patients with acute events has a lower mean den-

che. In 484 delle 525 sezioni esaminate (92%), le lesioni aterosclerotiche sono state correttamente escluse, mentre il restante 8%, è stato erroneamente classificato come contenente placche prevalentemente non calcifiche (36/41 sezioni) a causa delle calcificazioni attigue, degli stents e della qualità di immagine. Nonostante questi promettenti risultati si riscontra una certa sovrapposizione in valori densitometrici tra placche ipoecogene ed iperecogene all'IVUS [111]. L'indagine di Achenbach et al. [112] riporta rispetto all'IVUS una sensibilità dell'82% (41/50 segmenti con placche) e una specificità dell'88% (29/33 segmenti indenni), sebbene per le placche non calcifiche la sensibilità sia solamente del 53%. La visualizzazione delle placche non calcifiche è limitata dalle dimensioni della placca e del vaso, con una migliore accuratezza quando si restringe l'analisi ai segmenti prossimali (Tabelle 2 e 3) [112]. Recentemente, Leber et al. [113] hanno dimostrato una sostanziale differenza di composizione tra le placche dei pazienti con IMA e quelle dei pazienti con angina stabile. Le placche non calcifiche sono più frequenti nel primo gruppo e pertanto la severità dell'aterosclerosi è sottostimata se vengono considerate solamente le placche calcifiche [113]. Al riguardo i dati presenti in letteratura concordano: le placche dei pazienti con evento acuto hanno densità media minore di quella dei pazienti con angina stabile [114–116].



**Fig. 4a-f** Conventional coronary angiogram shows a significant stenosis (arrowhead) in the proximal left anterior descending artery (LAD) (a). The computed tomography images display a large hypodense plaque (arrowhead) that narrows the lumen (b,c). The cross sections depict the normal lumen before the lesion (d) and the plaque (e,f) at the bifurcation and in the proximal LAD.

**Fig. 4a-f** L'ACC mostra una stenosi significativa (testa di freccia) a livello dell'ADA prossimale (a). Le immagini TC evidenziano un'estesa placca ipodensa (testa di freccia), che produce stenosi (b,c). Le immagini assiali mostrano il lume normale a monte della lesione (d), la placca (e,f) a livello della biforcazione e dell'ADA prossimale.

**Table 2** In vivo assessment of coronary atherosclerotic plaque: multislice computed tomography (MSCT) vs. intravascular ultrasound (IVUS)

Study	MSCT scanner	Sensitivity (%)				Specificity (%)
		Noncalcified Soft	Fibrous	Calcified	Total	
Schroeder [110]	4				85 <sup>a</sup>	
Leber [111]	16	78	78	95	85 <sup>b</sup>	92
Achenbach [112]	16		53	94	82	88
Schoenhagen [129]	16				80 <sup>c</sup>	
Moselewski [128]	16				91	97

<sup>a</sup>30/40 plaques visualised on MSCT; <sup>b</sup>Extrapolated data (299/350 plaques correctly classified); <sup>c</sup>37/46 segments examined

**Tabella 2** Valutazione delle placche aterosclerotiche coronariche in vivo: confronto TCMS vs IVUS

Studio	TCMS scanner	Sensibilità (%)				Specificità (%)
		Non calcifiche Soffici	Fibrose	Calcifiche	Totale	
Schroeder [110]	4				85 <sup>a</sup>	
Leber [111]	16	78	78	95	85 <sup>b</sup>	92
Achenbach [112]	16		53	94	82	88
Schoenhagen [129]	16				80 <sup>c</sup>	
Moselewski [128]	16				91	97

<sup>a</sup>34/40 placche visualizzate dalla TCMS; <sup>b</sup>Dati estrapolati (299/350 placche correttamente classificate); <sup>c</sup>37/46 segmenti esaminati

**Table 3** In vivo mean density of plaque components

Study	Mean density±SD (range) Hounsfield units			p value
	Noncalcified Soft	Fibrous	Calcified	
Schroeder [110]	14±26 (-42; +47)	91±21 (61; 112)	419±194 (126; 736)	<0.0001
Leber [111]	49±22 (14; 82)	91±22 (34; 125)	391±156 (162; 820)	<0.02
Leber [113]		63±46	Mixed <sup>a</sup> 278±83 Micro <sup>b</sup> 315±86 Macro <sup>c</sup> 472±93	<0.05

<sup>a</sup>Area of the noncalcified plaque >50%; <sup>b</sup>Area of calcified plaque <5 mm<sup>2</sup>; <sup>c</sup>Area of calcified plaque >5 mm<sup>2</sup>

**Tabella 3** Densità media in vivo dei componenti della placca

Studio	Densità media±SD (range) UH			p
	Non calcifiche Soffici	Fibrose	Calcifiche	
Schroeder [110]	14±26 (-42; +47)	91±21 (61; 112)	419±194 (126; 736)	<0,0001
Leber [111]	49±22 (14; 82)	91±22 (34; 125)	391±156 (162; 820)	<0,02
Leber [113]		63±46	Miste <sup>a</sup> 278±83 Micro <sup>b</sup> 315±86 Macro <sup>c</sup> 472±93	<0,05

<sup>a</sup>Area della placca non calcifica >50%; <sup>b</sup>Area della placca calcifica <5 mm<sup>2</sup>; <sup>c</sup>Area della placca calcifica >5 mm<sup>2</sup>

sity than that of patients with stable angina [114–116].

In an attempt to refine the technique, several ex vivo studies have been performed, with the clear advantage of a nonmoving model and histological correlation [117]. Becker et al. [118] reported a significant difference in density ( $p<0.01$ ) between lipid plaque ( $47\pm 9$  HU) and fibrocalcified plaque ( $104\pm 28$  HU). Schroeder et al.'s study [119] on popliteal arteries confirmed that calcified lesions can be readily differentiated from noncalcified ones. However, the HU score suggested for noncalcified plaque does not take into account the overlap in density values between fibrous and lipid plaque, as shown by ex vivo and in vivo studies, or the misdiagnosis of thrombi, which have a similar attenuation value [120] (Tables 4 and 5). A phantom study has demonstrated that when used at different concentrations (1:30, 1:40, 1:50), the iodinated contrast material required to produce adequate density gradients between plaque and blood leads to changes in plaque density [121]. Intravascular attenuation significantly modifies the density values within plaque [122]. The attenuation values measured inside the plaque should be calibrated on the basis of lumen density. Density ranges defined for soft, fibrous and calcified plaque are therefore unlikely to have an absolute value.

## Discussion

Diagnosis of a disease entity in the preclinical phase has become possible in several fields of medicine as a result of im-

*Nel tentativo di perfezionare la tecnica, sono stati pubblicati vari studi ex vivo con il chiaro vantaggio di un modello non in movimento e del confronto istologico [117]. Becker et al. [118] riportano una significativa differenza in densità ( $p<0,01$ ) tra placche lipidiche ( $47\pm 9$  HU) e placche fibrocalcifiche ( $104\pm 28$  HU). Lo studio di Schroeder et al. [119] sulle arterie poplitee ha confermato che le lesioni calcifiche possono essere agevolmente differenziate dalle lesioni non calcifiche. Tuttavia lo score in UH suggerito per la placca non calcifica non tiene conto della sovrapposizione dei valori di densità per le placche fibrose e lipidiche, evidenziato dagli studi ex vivo ed in vivo, e della diagnosi non corretta dei trombi che hanno un analogo valore di attenuazione (Tabella 4 e 5) [120]. Da uno studio su fantoccio emerge che il MdC iodato, necessario per creare un'adeguata differenza di densità tra placche e sangue, determina, utilizzando diverse concentrazioni (1:30, 1:40, 1:50), una variazione della densità di placca [121]. L'attenuazione intravascolare modifica in modo significativo i valori densitometrici entro le placche [122]. Il valore di attenuazione misurato all'interno della placca dovrebbe essere calibrato sulla base della densità nel lume. Non è quindi verosimile che gli intervalli di densità definiti per le placche soffici, fibrose e calcifiche abbiano un valore assoluto.*

## Discussione

*La diagnosi di un'entità nosologica in fase pre-clinica è oggi possibile in svariati campi della medicina, grazie alla miglio-*

**Table 4** Ex vivo assessment of plaque: multislice computed tomography (MSCT) vs. histology

Study	MSCT scanner	N	Sensitivity (%)					
			Stary class III	IV	Va	Vb <sup>a</sup>	Vc <sup>b</sup>	VI
Becker [118]	4	50	10	73	70	86	100	100
Nikolaou [117]	4	28		56	71	90	100	
Schroeder [119]	16	52		92 <sup>c</sup>		100	78	7

N, number of plaques examined; <sup>a</sup>Also known as class VII (predominantly calcified plaque); <sup>b</sup>Also known as class VIII (predominantly fibrous plaque)  
<sup>c</sup>Value includes only class III and Va lesions

**Tabella 4** Valutazione delle placche ex vivo: confronto TCMS vs istologia

Studio	TCMS scanner	n	Sensibilità (%)					
			Classe di Stary III	IV	Va	Vb <sup>a</sup>	Vc <sup>b</sup>	VI
Becker [118]	4	50	10	73	70	86	100	100
Nikolaou [117]	4	28		56	71	90	100	
Schroeder [119]	16	52		92 <sup>c</sup>		100	78	7

n, numero di placche esaminate; <sup>a</sup>Conosciuta anche come classe VII (placche prevalentemente calcifiche); <sup>b</sup>Conosciuta anche come classe VIII (placche prevalentemente fibrose); <sup>c</sup>Il valore include solo lesioni di classe III e Va

**Table 5** Ex vivo mean density of plaque components

Study	Sample	Mean density ± standard deviation (Hounsfield units)	Lipid plaque			Fibrous plaque		p value
			CM in lumen	III	IV	Va	Vb <sup>b</sup>	
Estes [108]	Carotids			39±12 <sup>d</sup>			90±24 <sup>d</sup>	<0.001
Becker [118]	Coronaries	250 <sup>a</sup>			47±9		104±28 <sup>d</sup>	<0.01
Nikolaou [117]	Coronaries	242±28		47±13 <sup>d</sup>			87±29 <sup>d</sup>	<0.01
Schroeder [119]	Popliteal	237±17		58±8		50±21	858±263	<0.0001
Schroeder [120]	Coronaries	182±34		46±17	40±24	71±21	715±328	<0.0001
					42±22			

<sup>a</sup>Attenuation probably achieved with a 20:1 solution of methyl cellulose and iodinated contrast material (300 mg/ml); <sup>b</sup>Also known as class VII (predominantly calcified plaque); <sup>c</sup>Also known as class VIII (predominantly fibrous plaque); <sup>d</sup>Total attenuation for all lipid/fibrous plaque

**Tabella 5** Densità media ex vivo dei componenti della placca

Studio	Campioni	Mdc nel lume	Densità media±SD (UH)			Placche fibrose		p
			Placche lipidiche III	IV	Va	Vb <sup>b</sup>	Vc <sup>c</sup>	
Estes [108]	Carotidi			39±12 <sup>d</sup>			90±24 <sup>d</sup>	<0,001
Becker [118]	Coronarie	250 <sup>a</sup>			47±9		104±28 <sup>d</sup>	<0,01
Nikolaou [117]	Poplitee	242±28		47±13 <sup>d</sup>			87±29 <sup>d</sup>	<0,01
Schroeder [119]	Poplitee	237±17		58±8		50±21	858±263	<0,0001
Schroeder [120]	Coronarie	182±34		46±17	40±24	71±21	715±328	<0,0001
					42±22			

<sup>a</sup>Attenuazione verosimilmente raggiunta con una soluzione 20:1 di metilcellulosa e Mdc iodato (300 mg/ml); <sup>b</sup>Conosciuta anche come classe VII (placca prevalentemente calcifica); <sup>c</sup>Conosciuta anche come classe VIII (placca prevalentemente fibrosa); <sup>d</sup>Attenuazione totale di tutte le placche lipidiche/fibrose

proved understanding of the natural course of diseases and technological progress. The most important advances in early diagnosis and treatment have been made in oncology. Atherosclerotic disease is characterised by a different and, in many respects, unclear or unexplored natural course: traditionally regarded as a degenerative disease, it is now believed to be closely related to a generalised inflammatory process [123, 124].

The study of vulnerable plaque is still in its very early stages, and no large-scale prospective studies have been carried out. One can nonetheless legitimately consider the current role and future prospects of the techniques that are being applied to the characterisation of coronary atherosclerotic plaque and highlight their potential and limitations. IVUS is a well-known, well-tested modality for which a consensus document has been produced [37]. The other invasive modalities form a valuable complement for IVUS, with the future prospect of developing pluripotent catheters capable of integrating morphological and functional information. Experiments to this effect have already begun and will benefit future discoveries in the fields of micro- and nanotechnologies [125]. These techniques do, however, lack panoramic capabilities and are unlikely to provide information on three-vessel atherosclerosis. In addition, development and application will probably be limited to a handful of referral centres due to the high professionalism required for operators and the very high cost of materials. The invasiveness and risks associated with these procedures could also hinder large prospective studies from being conducted.

Application of noninvasive modalities to the study of the coronaries is more recent [75, 126]. The experience with MSCT, already validated for the evaluation of stenosis, has provided less-than-satisfactory results in the field of plaque imaging. In addition to the problem of the density values of fibrolipid lesions being dependent on the concentration of contrast material, other aspects deserve to be systematically addressed. MSCT evaluation of plaque size has received limited attention, even though the relationship between rupture and size has been documented [127]. There is no agreement on the true potential of MSCT as to size estimation, with some reports stating that volume is underestimated and others that it is overestimated [112, 128]. According to recent publications, MSCT allows the study of positive vascular remodelling, an event that seems to delay the development of stenosis, on one hand, and to be associated with acute coronary syndromes, on the other [129–131]. However, the major problem of plaque imaging by MSCT is the lack of a quantitative algorithm for the measurements. The search for a protocol optimised for plaque evaluation and the development of software enabling an accurate and reproducible characterisation could represent valid solutions to these problems.

No single imaging modality is currently able to detect and characterise vulnerable coronary plaque unequivocally (Table 6). Technological issues aside, the success of such a complex goal falls into a broader context of clinical imaging, which requires a careful selection of high-risk patients to be studied with such a specific type of examination. Only this

*re comprensione della storia naturale delle patologie e all'avanzamento tecnologico. I progressi più importanti nella direzione della diagnosi e del trattamento precoce sono avvenuti in campo oncologico. La malattia aterosclerotica è caratterizzata da una storia naturale diversa e per molti aspetti ancora poco chiara o inesplorata: da sempre considerata una malattia degenerativa, oggi è ritenuta fortemente correlata con un processo infiammatorio generalizzato [123, 124].*

*Lo studio della placca vulnerabile è in una fase preliminare, mancando studi prospettici su un vasto campione. È lecito chiedersi qual è il ruolo attuale e futuro delle tecniche applicate alla caratterizzazione della placca aterosclerotica coronarica, sottolineandone potenzialità e limiti. L'IVUS è una metodica ben conosciuta e sperimentata, con un proprio consensus document [37]. Le altre metodiche invasive si inseriscono come valido supporto all'IVUS con la prospettiva futura di costruire un catetere totipotente in grado di integrare le informazioni morfologiche a quelle funzionali. In questa direzione la sperimentazione è già iniziata e si gioverà delle scoperte dei prossimi anni nel campo delle micro- e nano-tecnologie [125]. Queste tecniche mancano tuttavia di panoramicità e difficilmente forniscono informazioni sull'aterosclerosi tri-vasale. Si prefigurano possibilità di sviluppo e applicazione in pochi centri specialistici per la grande professionalità richiesta agli operatori e per l'elevatissimo costo dei materiali. L'invasività e i rischi connessi a queste procedure potrebbero inoltre ostacolare l'esecuzione di ampi studi prospettici.*

*L'applicazione delle metodiche non invasive allo studio delle coronarie è più recente [75, 126]. L'esperienza della TCMS, già validata per la valutazione delle stenosi, ha fornito risultati non del tutto soddisfacenti nel campo dell'imaging di placca. Oltre alla modificazione dei valori densitometrici delle lesioni fibro-lipidiche con il variare della concentrazione del MdC, vi sono altri aspetti che richiedono uno studio sistematico. La valutazione con TCMS delle dimensioni della placca è un argomento ancora poco studiato, nonostante sia stata documentata la relazione fra rottura e dimensioni [127]. Non vi è ancora accordo circa le reali potenzialità della TCMS nello stimare le dimensioni: per alcuni ricercatori il volume viene sottostimato, mentre per altri viene sovrastimato [112, 128]. La TCMS secondo alcune recenti pubblicazioni permette lo studio del rimodellamento vascolare positivo, fenomeno che da un lato sembrerebbe ritardare lo sviluppo delle stenosi e dall'altro essere associato a sindromi coronariche acute [129–131]. Tuttavia, le maggiori problematiche del plaque imaging con TCMS risiedono nella mancanza di un algoritmo quantitativo per le misurazioni. La ricerca di un protocollo d'esame ottimizzato per la valutazione della placca e lo sviluppo di un software, che consenta all'operatore un'affidabile e riproducibile caratterizzazione, potrebbero essere valide soluzioni a queste problematiche.*

*Attualmente nessuna metodica di imaging è capace di identificare e caratterizzare in modo inequivocabile la placca vulnerabile coronarica (Tabella 6). Al di là dell'aspetto tecnologico, la riuscita di un progetto così complesso si inserisce in un più vasto contesto di imaging clinico nel quale appare fondamentale la selezione del paziente ad alto rischio da sottoporre ad un tipo di esame talmente specifico. Solo questo tipo di confronto potrà validare l'efficacia di*



**Table 6** Imaging techniques for coronary plaque

Invasive techniques	Spatial resolution ( $\mu\text{m}$ )		Fibrous cap	Lipid core	Inflammation	Calcium	Status
	Axial	Lateral					
IVUS	100–200	200–250	+	++	–	+++	Approved by FDA
OCT	2–30	5–30	+++	+++	–	+++	Clinical trials
Thermography	500		–	–	+++	–	Clinical trials
Intravascular MRI	150		++	++	++	++	Preclinical trials
Spectroscopy	NA <sup>a</sup>		+	++	+	++	Preclinical trials
Elastography	200–400 <sup>b</sup>		+	++	–	+++	Clinical trials
Angioscopy	200		++	+++	–	–	Clinical trials
<b>Noninvasive techniques</b>							
PET	4,000		–	++	++	–	Preclinical trials
1.5-T MRI	400		+	++	++	++	Clinical trials
3-T MRI	110		+	++	++	++	Preclinical trials
9-T MRI	97		++	++	++	++	Preclinical trials
MSCT	300–400		+	++	–	+++	Clinical trials (4- and 16-slice CT) <sup>c</sup>

–, not assessable; +, poor sensitivity; ++, intermediate sensitivity; +++, high sensitivity

<sup>a</sup>Not applicable (spectral resolution  $8 \text{ cm}^{-1}$ )

<sup>b</sup>Resolution of measurement of radial tension

<sup>c</sup>Studies with 64-slice multislice computed tomography not yet available

**Tabella 6** Tecniche di imaging della placca coronarica

Tecniche Invasive	Risoluzione spaziale ( $\mu\text{m}$ )		Cappuccio fibroso	Core lipidico	Infiammazione	Calcio	Status
	Assiale	Laterale					
IVUS	100–200	200–250	+	++	–	+++	Approvata dalla FDA
OCT	2–30	5–30	+++	+++	–	+++	Studi clinici
Termografia	500		–	–	+++	–	Studi clinici
RM intravascolare	150		++	++	++	++	Studi preclinici
Spettroscopia	NA <sup>a</sup>		+	++	+	++	Studi preclinici
Elastografia	200–400 <sup>b</sup>		+	++	–	+++	Studi clinici
Angioscopia	200		++	+++	–	–	Studi clinici
<b>Non invasive</b>							
PET	4000		–	++	++	–	Studi preclinici
RM 1,5 T	400		+	++	++	++	Studi clinici
RM 3 T	110		+	++	++	++	Studi preclinici
RM 9 T	97		++	++	++	++	Studi preclinici
TCMS	300–400		+	++	–	+++	Studi clinici (TC 4 e 16 strati) <sup>f</sup>

–, non visualizzabile; +, scarsa sensibilità; ++, intermedia sensibilità; +++, alta sensibilità

<sup>a</sup>Non applicabile (risoluzione spettrale  $8 \text{ cm}^{-1}$ )

<sup>b</sup>Risoluzione della misurazione della tensione in direzione radiale

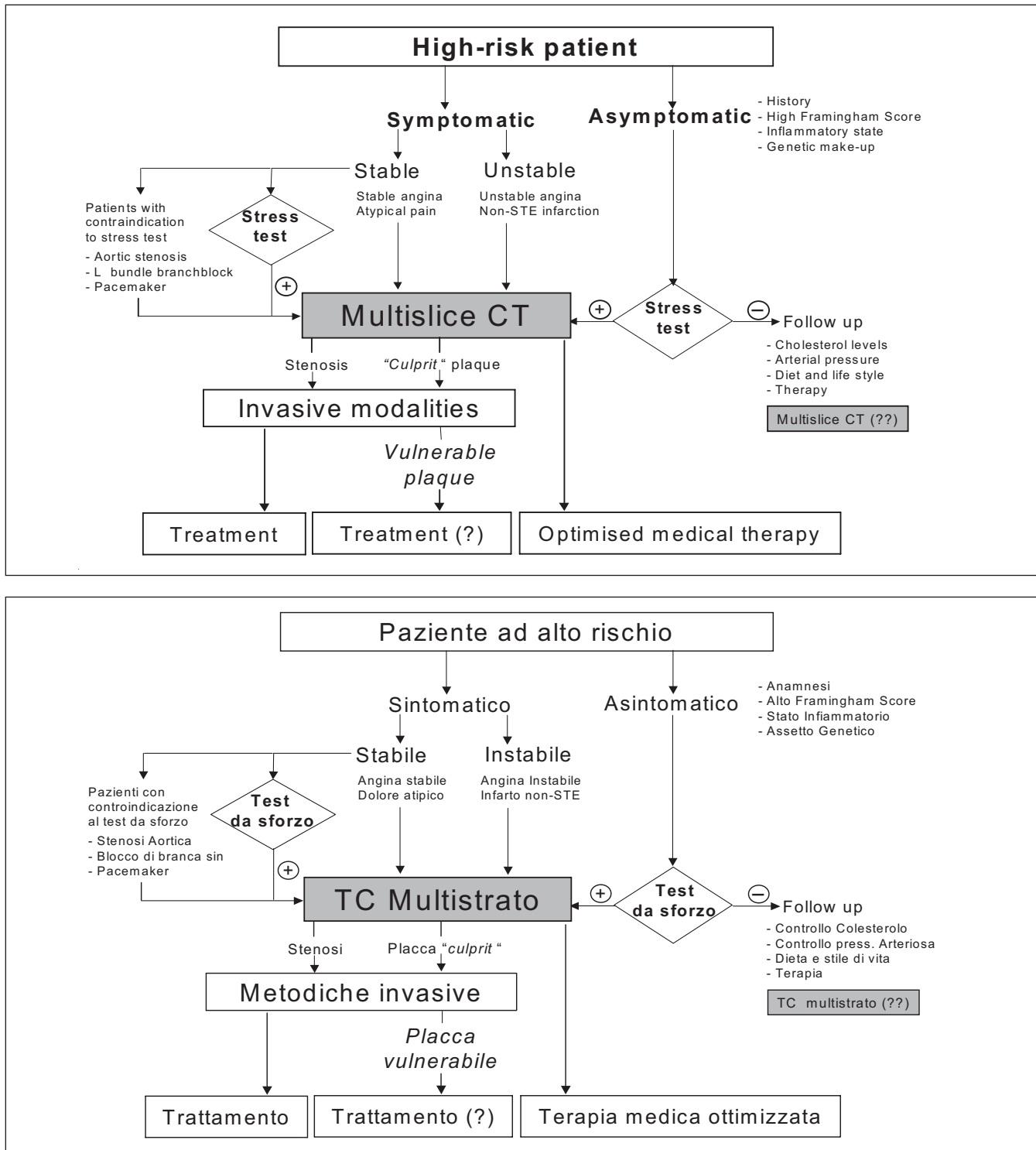
<sup>c</sup>Studi con la 64-TCMS non ancora disponibili

type of comparison will be able to validate the efficacy of one technique and its superiority over the others.

In a hypothetical diagnostic algorithm, the selection of high-risk patients (symptomatic or asymptomatic) would constitute the first step. Characterisation of an “inflammatory” state with assessment of inflammatory markers (C-reactive protein, fibrinogen, interleukin 6, tumour necrosis factor-) could help to identify the vulnerable patient. Imaging techniques, primarily noninvasive and panoramic techniques such as MSCT, would come into play at a later stage to eval-

una tecnica e la sua superiorità sulle concorrenti.

In un ipotetico algoritmo diagnostico, la selezione del paziente ad alto rischio (sintomatico o asintomatico) costituirebbe, infatti, il punto di partenza. La caratterizzazione dello stato “infiammatorio” con valutazione dei marcatori della flogosi (proteina C reattiva, fibrinogeno, interleuchina 6, TNF-) potrebbe favorire l’identificazione del paziente “vulnerabile”. Le tecniche d’imaging, primariamente quelle non invasive e panoramiche come la TCMS, entrerebbero in scena in un secondo tempo per valutare lo stato di malattia co-



**Fig. 5** Diagnostic algorithm for the vulnerable patient and potential role of noninvasive imaging techniques – multislice computed tomography (MSCT).

**Fig. 5** Algoritmo diagnostico del paziente vulnerabile e possibile ruolo delle metodiche di imaging non invasive – TCMS.

uate the severity of coronary artery disease by quantifying plaque burden without concentrating on the single vulnerable plaque. Intravascular techniques could then define the characteristics of the single suspicious plaque. Identification of vulnerable plaque raises other questions on possible man-

ronarica, quantificando il "carico aterosclerotico" (plaque burden), senza concentrare l'attenzione sulla singola placca vulnerabile. Le metodiche endovascolari definirebbero poi le caratteristiche della singola placca sospetta. L'identificazione della placca vulnerabile pone altri interrogativi relati-

agement with conservative treatment (lifestyle changes, pharmacological treatment) or interventional treatment (angioplasty) (Fig. 5).

## Conclusions

The search for the vulnerable plaque constitutes a major challenge that poses many problems in terms of choice of technique (inadequate resolution), patient selection and possible treatment. There is a need to reconsider the concept of vulnerable plaque: rather than simply an entity responsible for the acute event, it is the expression of a disease state that involves the entire coronary tree in the clinical setting of a vulnerable patient. Image-based MSCT quantification of coronary atherosclerotic disease seems to be an achievable goal, which will require the close collaboration of radiologists and cardiologists in order to optimise the technique and identify its limitations and advantages.

*vi all'eventuale trattamento con terapia conservativa (modificazione dello stile di vita, trattamento farmacologico) o interventista (angioplastica) (Fig. 5).*

## Conclusioni

*La ricerca della placca vulnerabile è una grande sfida, che presenta notevoli problematiche, in termini di scelta della tecnica (risoluzione insoddisfacente), selezione del paziente ed eventuale trattamento. È opportuno rivalutare il concetto di placca vulnerabile non considerandola semplicemente come entità responsabile dell'evento acuto, ma come espressione di uno stato di malattia che colpisce l'intero albero coronarico nel contesto clinico di un "paziente vulnerabile". La quantificazione image-based mediante TCMS della malattia aterosclerotica coronarica sembra essere un traguardo raggiungibile, per il quale sarà necessaria una stretta collaborazione fra specialisti radiologi e cardiologi, allo scopo di ottimizzare la tecnica e delinearne limiti e vantaggi.*

## References/Bibliografia

1. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al (1994) A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 89:2462–2478
2. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92:1355–1374
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 326:242–250
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 326:310–318
5. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S et al (2001) Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 104:2746–2753
6. Heart disease and stroke statistics (2005) 2005 update. American Heart Association, Dallas, Texas
7. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 140:199–270
8. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D (1997) The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 18:1231–1248
9. <http://epp.eurostat.cec.eu.int>. Accessed 08/06/2007
10. [http://www.who.int/cardiovascular\\_disease](http://www.who.int/cardiovascular_disease)
11. Libby P (2001) Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365–372
12. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371–1375
13. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM et al (1994) Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 271:289–294
14. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ (2002) Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 105:939–943
15. Little WC (1990) Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 66:44G–47G
16. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al (1993) Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 69:377–381
17. Moreno PR, Falk E, Palacios IF et al (1994) Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 90:775–778
18. Mann JM, Davies MJ (1996) Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 94:928–931
19. Muller JE, Abela GS, Nesto RW et al (1994) Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 23:809–813
20. Burke AP, Farb A, Malcom GT et al (1997) Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 336:1276–1282
21. Falk E, Shah PK, Fuster V (1995) Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657–671

22. Upston JM, Niu X, Brown AJ et al (2002) Disease stage-dependent accumulation of lipid and protein oxidation products in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 160:701–710
23. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A et al (2001) The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16:285–292
24. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW et al (1994) Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 94:2493–2503
25. Lee RT, Schoen FJ, Loree HM et al (1996) Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:1070–1073
26. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al (2000) Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1262–1275
27. Naghavi M, Libby P, Falk E et al (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 108:1664–1672
28. Naghavi M, Libby P, Falk E et al (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 108:1772–1778
29. Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N (1978) Coronary angiogram interpretation. Interobserver variability. *JAMA* 240:2053–2056
30. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A et al (1974) Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 49:703–708
31. Topol EJ, Nissen SE (1995) Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 92:2333–2342
32. Fishbein MC, Siegel RJ (1996) How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 94:2662–2666
33. Fitzgerald PJ, St Goar FG, Connolly AJ et al (1992) Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation* 86:154–158
34. Nissen SE, Yock P (2001) Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 103:604–616
35. Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM et al (1990) Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 81:1575–1585
36. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL et al (1991) Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 84:1087–1099
37. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD et al (2001) American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 37:1478–1492
38. Hausmann D, Johnson JA, Sudhir K et al (1996) Angiographically silent atherosclerosis detected by intravascular ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia: correlation with high density lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 27:1562–1570
39. Maheswaran B, Leung CY, Gutfinger DE et al (1995) Intravascular ultrasound appearance of normal and mildly diseased coronary arteries: correlation with histologic specimens. *Am Heart J* 130:976–986
40. Tobis JM, Mallery J, Mahon D et al (1991) Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 83:913–926
41. Mintz GS, Douek P, Pichard AD et al (1992) Target lesion calcification in coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 20:1149–1155
42. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS et al (2001) Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 37:1864–1870
43. Yamagishi M, Terashima M, Awano K et al (2000) Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 35:106–111
44. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J et al (1999) Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart* 81:621–627
45. Hong MK, Mintz GS, Lee CW et al (2004) Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 110:928–933
46. Hong MK, Mintz GS, Lee CW et al (2005) The site of plaque rupture in native coronary arteries: a three-vessel intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 46:261–265
47. Rioufol G, Finet G, Ginon I et al (2002) Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 106:804–808
48. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM et al (2002) Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 106:2200–2206
49. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T et al (2002) In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation* 105:2487–2492
50. McLeod AL, Watson RJ, Anderson T et al (2004) Classification of arterial plaque by spectral analysis in remodelled human atherosclerotic coronary arteries. *Ultrasound Med Biol* 30:155–159
51. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ et al (1995) The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 91:623–630
52. Batkoff BW, Linker DT (1996) Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 38:238–241
53. de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF et al (2000) Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 102:617–623

54. Schaar JA, Regar E, Mastik F et al (2004) Incidence of high-strain patterns in human coronary arteries: assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation. *Circulation* 109:2716–2719
55. Lendon CL, Davies MJ, Born GV et al (1991) Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis* 87:87–90
56. Madjid M, Naghavi M, Malik BA et al (2002) Thermal detection of vulnerable plaque. *Am J Cardiol* 90:36L–39L
57. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E et al (2001) Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 37:1277–1283
58. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A et al (1992) Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326:287–291
59. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J et al (1995) Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 92:1408–1413
60. Takano M, Inami S, Ishibashi F et al (2005) Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol* 45:652–658
61. Patel NA, Stamper DL, Brezinski ME (2005) Review of the ability of optical coherence tomography to characterize plaque, including a comparison with intravascular ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28:1–9
62. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL et al (2002) Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 106:1640–1645
63. Jang IK, Bouma BE, Kang DH et al (2002) Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 39:604–609
64. Raman C (1928) A new type of secondary radiation. *Nature* 121:501–502
65. Brennan JF 3rd, Romer TJ, Lees RS et al (1997) Determination of human coronary artery composition by Raman spectroscopy. *Circulation* 96:99–105
66. Romer TJ, Brennan JF 3rd, Fitzmaurice M et al (1998) Histopathology of human coronary atherosclerosis by quantifying its chemical composition with Raman spectroscopy. *Circulation* 97:878–885
67. Buschman HP, Marple ET, Wach ML et al (2000) In vivo determination of the molecular composition of artery wall by intravascular Raman spectroscopy. *Anal Chem* 72:3771–3775
68. Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR et al (2002) Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation* 105:923–927
69. Wang J, Geng YJ, Guo B et al (2002) Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 39:1305–1313
70. Yuan C, Murakami JW, Hayes CE et al (1995) Phased-array magnetic resonance imaging of the carotid artery bifurcation: preliminary results in healthy volunteers and a patient with atherosclerotic disease. *J Magn Reson Imaging* 5:561–565
71. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL et al (2000) Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 102:959–964
72. Simonetti OP, Finn JP, White RD et al (1996) "Black blood" T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology* 199:49–57
73. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB et al (2003) Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 107:2453–2458
74. Bornert P, Stuber M, Botnar RM et al (2002) Comparison of fat suppression strategies in 3D spiral coronary magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging* 15:462–466
75. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT et al (2000) Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 102:506–510
76. Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV et al (2000) Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation* 102:2582–2587
77. Itskovich VV, Samber DD, Mani V et al (2004) Quantification of human atherosclerotic plaques using spatially enhanced cluster analysis of multicontrast-weighted magnetic resonance images. *Magn Reson Med* 52:515–523
78. Worthley SG, Helft G, Fuster V et al (2003) A novel nonobstructive intravascular MRI coil: in vivo imaging of experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:346–350
79. Farrar CT, Wedeen VJ, Ackerman JL (2005) Cylindrical meanderline radiofrequency coil for intravascular magnetic resonance studies of atherosclerotic plaque. *Magn Reson Med* 53:226–230
80. Ohtsuki K, Hayase M, Akashi K et al (2001) Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study. *Circulation* 104:203–208
81. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL (2004) Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *J Nucl Med* 45:1898–1907
82. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al (2002) Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 105:2708–2711
83. Mukai T, Nohara R, Ogawa M et al (2004) A catheter-based radiation detector for endovascular detection of atheromatous plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1299–1303
84. Bischoff J (1995) Approaches to studying cell adhesion molecules in angiogenesis. *Trends Cell Biol* 5:69–74
85. Brack SS, Dinkelborg LM, Neri D (2004) Molecular targeting of angiogenesis for imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1327–1341
86. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al (2003) Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349:2316–2325
87. Matter CM, Schuler PK, Alessi P et al (2004) Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extra-domain B of fibronectin. *Circ Res* 95:1225–1233
88. Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE et al (1989) Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol* 63:870–872

89. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA et al (1995) Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 92:2157–2162
90. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15:827–832
91. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E et al (2003) Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 228:826–833
92. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al (2000) Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 101:E16–E22
93. Greenland P, LaBree L, Azen SP et al (2004) Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 291:210–215
94. Taylor AJ, Feuerstein I, Wong H et al (2001) Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project. *Am Heart J* 141:463–468
95. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al (2000) American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 102:126–140
96. Knez A, Becker C, Becker A et al (2002) Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 18:295–303
97. Nikolaou K, Flohr T, Knez A et al (2004) Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner. *Int J Cardiovasc Imaging* 20:535–540
98. Leschka S, Alkadhi H, Plass A et al (2005) Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 26:1482–1487
99. Leber AW, Knez A, von Ziegler F et al (2005) Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 46:147–154
100. Cademartiri F, Runza G, Marano R et al (2005) Diagnostic accuracy of 16-row multislice CT angiography in the evaluation of coronary segments. *Radiol Med* 109:91–97
101. Cademartiri F, van der Lugt A, Luccichenti G et al (2002) Parameters affecting bolus geometry in CTA: a review. *J Comput Assist Tomogr* 26:598–607
102. Cademartiri F, Nieman K, van der Lugt A et al (2004) Intravenous contrast material administration at 16-detector row helical CT coronary angiography: test bolus versus bolus-tracking technique. *Radiology* 233:817–823
103. Ropers D, Baum U, Pohle K et al (2003) Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 107:664–666
104. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K et al (2004) Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 43:2265–2270
105. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S et al (2004) Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results. *J Am Coll Cardiol* 44:1230–1237
106. Nikolaou K, Sagmeister S, Knez A et al (2003) Multidetector-row computed tomography of the coronary arteries: predictive value and quantitative assessment of non-calcified vessel-wall changes. *Eur Radiol* 13:2505–2512
107. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B et al (2000) Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol* 175:423–424
108. Estes JM, Quist WC, Lo Gerfo FW et al (1998) Noninvasive characterization of plaque morphology using helical computed tomography. *J Cardiovasc Surg* 39:527–534
109. Kopp AF, Schroeder S, Baumbach A et al (2001) Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound. *Eur Radiol* 11:1607–1611
110. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A et al (2001) Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 37:1430–1435
111. Leber AW, Knez A, Becker A et al (2004) Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 43:1241–1247
112. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al (2004) Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 109:14–17
113. Leber AW, Knez A, White CW et al (2003) Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 91:714–718
114. Inoue F, Sato Y, Matsumoto N et al (2004) Evaluation of plaque texture by means of multislice computed tomography in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Circ J* 68:840–844
115. Schermund A, Baumgart D, Adamzik M et al (1998) Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 81:141–146
116. Caussin C, Ohanessian A, Lancelin B et al (2003) Coronary plaque burden detected by multislice computed tomography after acute myocardial infarction with near-normal coronary arteries by angiography. *Am J Cardiol* 92:849–852
117. Nikolaou K, Becker CR, Muders M et al (2004) Multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in human ex vivo coronary arteries. *Atherosclerosis* 174:243–252
118. Becker CR, Nikolaou K, Muders M et al (2003) Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol* 13:2094–2098
119. Schroeder S, Kuettner A, Wojak T et al (2004) Non-invasive evaluation of atherosclerosis with contrast enhanced 16 slice spiral computed tomography: results of ex vivo investigations. *Heart* 90:1471–1475

120. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M et al (2004) Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 28:449–454
121. Schroeder S, Flohr T, Kopp AF et al (2001) Accuracy of density measurements within plaques located in artificial coronary arteries by X-ray multislice CT: results of a phantom study. *J Comput Assist Tomogr* 25:900–906
122. Cademartiri F, Mollet NR, Runza G et al (2005) Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in an ex vivo model of coronary computed tomography angiography. *Eur Radiol* 15:1426–1431
123. Libby P, Sukhova G, Lee RT et al (1997) Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 62 [Suppl 2]:S23–S29
124. Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–126
125. Romer TJ, Brennan JF 3rd, Puppels GJ et al (2000) Intravascular ultrasound combined with Raman spectroscopy to localize and quantify cholesterol and calcium salts in atherosclerotic coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:478–483
126. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ et al (2001) Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet* 357:599–603
127. Burke AP, Virmani R, Galis Z et al (2003) 34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 41:1874–1886
128. Moselewski F, Ropers D, Pohle K et al (2004) Comparison of measurement of cross-sectional coronary atherosclerotic plaque and vessel areas by 16-slice multidetector computed tomography versus intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 94:1294–1297
129. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Stillman AE et al (2003) Non-invasive assessment of plaque morphology and remodeling in mildly stenotic coronary segments: comparison of 16-slice computed tomography and intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis* 14:459–462
130. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR et al (2000) Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 101:598–603
131. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U et al (2004) Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 43:842–847