

De la inflamație la placa vulnerabilă

Ioana Rodean, Roxana Hodas, Monica Chițu, Theodora Benedek

Centrul de Cercetare Avansată în Imagistică Cardiacă Multimodală, Centrul Medical Cardio Med, Târgu Mureș, România

CORESPONDENȚĂ

Roxana Hodas

Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76
540124 Târgu Mureș, România
Tel: +40 265 217 333
E-mail: roxana.hodas@yahoo.ro

ISTORICUL ARTICOLULUI

Primit: 5 Ianuarie 2021
Acceptat: 10 Februarie 2021
Publicat online 18 Februarie 2021

Ioana Rodean • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: ioana_patricia91@yahoo.com

Monica Chițu • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76, 540124
Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333, E-mail:
iulia.chitu@yahoo.com

Theodora Benedek • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: theodora.benedek@gmail.com

ABSTRACT

Deși tehnicile actuale de diagnostic și tratament s-au dezvoltat semnificativ, sindroamele coronariene acute reprezintă o problemă de sănătate națională, îndeosebi prin mortalitatea ridicată asociată, dar și prin complicațiile pe termen lung ce derivă din acestea. La baza producerii unui sindrom coronarian acut cel mai frecvent este ateroscleroza, respectiv formarea de plăci coronariene care fie obstruează complet lumenul vascular, fie se rup și declanșează un eveniment acut. Plăcile vulnerabile sunt plăci ateromatoase modificate din punct de vedere al compoziției datorită inflamației persistente, predispuse la ruptură. Diagnosticarea acestor tipuri de plăci nu este întotdeauna una facilă, întrucât plăcile vulnerabile pot să nu ducă la apariția de stenoze semnificative hemodinamice, motiv pentru care angiografia clasică coronariană nu este suficientă în detectarea acestora. Prin urmare, au fost propuse o serie de tehnici noi invazive, complementare angiografiei, cât și neinvazive de diagnostic, multe dintre acestea fiind în continuare subiectele unor studii viitoare. Integrarea datelor obținute prin tehnicile imagistice, precum și cele serice, ajută la cuantificarea mai eficientă atât a conceptului de placă vulnerabilă, cât și cea a pacientului vulnerabil. Mai mult, prin integrarea acestor informații se pot identifica algoritmi de diagnostic superiori ai plăcilor vulnerabile. Scopul acestui scurt review este de a aduce în lumină principalii biomarkeri imagistici utilizați în detectarea precoce a unei plăci vulnerabile, dar și a pacienților vulnerabili.

Cuvinte cheie: bolile cardiovasculare, ateroscleroza, biomarkeri imagistici, plăci vulnerabile

INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare (BCV) și principalele sale forme de manifestare – sindroamele coronariene cronice, respectiv acute, reprezintă principala cauză de morbi-mortalitate la nivel mondial.¹ Contrar faptului că tehnicile imagistice de diagnostic și tratament au avansat foarte mult, sindroamele coronariene acute (SCA) reprezintă 31% dintre toate decesele, mai exact infarctul miocardic acut (IMA) însumează un total de peste 85% din decesele de natură cardiovasculară (aproximativ o treime din decesele pacienților cu vârsta de peste 35 de ani).²⁻⁵

Principalul mecanism de producere al unui SCA este reprezentat de procesul de ateroscleroză.¹ Ateroscleroza este un proces cronic, caracterizat prin depunerea de ateroame la nivelul intimei arteriale, cu reducerea progresivă a lumenului vascular.⁶ Elementul definitoriu al aterosclerozei este reprezentat de către inflamație. Diferitele grade ale acesteia produc modificări la nivelul plăcii de aterom, respectiv favorizează creșterea în volum a plăcii, până la apariția

de eroziuni sau chiar rupturi ale acesteia, prin exprimarea markerilor de vulnerabilitate.^{2,7,8} S-a observat că o serie de citokine pro-inflamatorii (interleukina 1, 6, limfocitele, factorul de necroză tumoral, factorul de creștere) contribuie la inițierea procesului ateromat, favorizând modificările de la nivelul plăcii și la creșterea riscului de ruptură și apariție a unui sindrom coronarian acut I. Acțiunea acestor mediatori duce la lezarea endoteliului vascular și stimulează producția de molecule de adeziune precum VCAM și ICAM.⁹ Astfel, se diferențiază două concepte importante de pacient vulnerabil, respectiv de placă vulnerabilă, ambele predispunând la apariția de SCA.

CONCEPTUL DE PLACĂ VULNERABILĂ

O placă coronariană aterosclerotică este definită ca și instabilă/vulnerabilă dacă prezintă un risc crescut de tromboză într-un termen scurt de timp și prezintă o progresie rapidă a stenozei.⁶ Studiile recente au demonstrat că la baza producerii unui SCA poate să existe o stenoză realizată de o placă vulnerabilă chiar și nesemnificativă hemodinamic, dar care este caracterizată de un miez necrotic bogat în lipide, un capșon fibros subțire infiltrat cu macrofage, hemoragie intra-placă, activare imunologică și o producție crescută de mediatori pro-inflamatori, definind astfel conceptul de placă vulnerabilă.^{6,10} Un element de instabilitate al plăcii este reprezentat de calcificările punctiforme. În mod normal la nivelul unei plăci, prezența de macrocalcificări se corelează cu un grad de stabilitate al plăcii mai ridicat, pe când microcalcificările sunt puternic corelate cu gradul de instabilitate al plăcii.¹⁰

Cel mai puternic promotor al aterosclerozei este inflamația, reprezentată în special de către monocite/macrofage.^{11,12} Astfel, lipoproteinele situate la nivelul intimei arteriale, favorizează acumularea de macrofage la acest nivel și stimulează secreția de enzime proteolitice.¹³ De asemenea, un studiu recent condus de către Zhang și colaboratorii săi au demonstrat importanța raportului dintre monocite/limfocite (MLR) în ceea ce privește progresia aterosclerozei. Astfel, rezultatele studiului au demonstrat că în cazul unui MLR crescut, plăcile coronariene au o componentă de vulnerabilitate mai exprimată, mai ales la nivelul leziunilor non-culprit.⁷

Un alt aspect important al plăcilor vulnerabile este prezența miezului necrotic. În lipsa acestuia, capșonul fibros nu se formează, iar riscul de ruptură al plăcii este minim. Totodată, un miez necrotic mare se corelează direct cu un risc mai mare de ruptură.⁶ În funcție de mecanismul de producere al unui SCA, plăcile ateromatoase se pot clasifica în două mari categorii: plăci predispușe la rupere, re-

spectiv plăci predispușe la eroziune (atunci când inclusiv la examinarea microscopică nu se poate identifica rupturi ale plăcii).⁶

În concluzie, instabilizarea plăcii este un fenomen complex biomecanic, caracterizat ca fiind o interacțiune complexă dintre shear stress, caracteristicile structurale și procesele biologice care duc la apariția rezistenței mecanice.¹⁴⁻²⁰

Pornind de la conceptul de placă vulnerabilă, a luat naștere și termenul de pacient vulnerabil. Astfel, se consideră că SCA este rezultatul interacțiunii dintre placa vulnerabilă și pacientul vulnerabil.²¹

IMAGISTICA PLĂCII VULNERABILE

De-a lungul anilor, în încercarea de a diagnostica precursorii plăcilor culprit ce duc la apariția SCA, multiple studii privind tehnicile imagistice invazive (angiografia, ecografia intravasculară – IVUS și tomografia de coerență optică – OCT) și non-invazive (ecografia, rezonanța magnetică, computer tomografia cu substanță de contrast și tomografia cu emisie de pozitroni). Indicația principală a utilizării tehnicilor imagistice non-invazive este de a identifica persoanele vulnerabile, aflate la risc de a dezvolta un SCA, în lipsa unei simptomatologii evidente de ischemie miocardică.²²⁻²⁵ Cu toate acestea, nu a fost încă dezvoltată o tehnică ideală pentru imagistica plăcilor vulnerabile.

Angiografia coronariană este cel mai adesea folosită pentru a vizualiza și cuantifica gradul de extensie a plăcii și al stenozei pe care aceasta o realizează. Cu toate acestea, pot fi detectate doar plăcile care conțin calciu, fiind totodată o tehnică dependentă de operator. Pentru o cuantificare mai precisă a plăcii coronariene se recomandă utilizarea tehnicilor invazive de IVUS și OCT.²⁶

OCT este o tehnică imagistică utilă în cuantificarea morfologiei plăcilor coronariene, fiind considerată gold-standardul pentru aprecierea capșonului fibros, respectiv pentru vizualizarea intracoronariană a trombului sau rupturii subintimale. IVUS-ul este o tehnică imagistică cu o înaltă specificitate în cuantificarea compoziției plăcii și a volumelor acesteia (conținutul lipidic, fibros, calcificat) și a miezului necrotic.²⁷ Studiile bazate pe IVUS au demonstrat că prezența unui miez necrotic mare se asociază cu o instabilitate mai mare a plăcii,²⁸ în plus un studiu efectuat de către Benedek *et al.* a descris asocierea dintre miezul necrotic vizualizat și cuantificat prin tehnici IVUS și miezul cu densității reduse vizualizat prin examinare CT, demonstrând că semnul napkin ring la examinarea CT reprezintă de fapt nucleul necrotic al plăcii vulnerabile la examinarea IVUS.²⁹

CTA a devenit una dintre cele mai importante tehnici imagistice de diagnostic a aterosclerozei, respectiv de detecție a plăcilor coronariene cu caracter de vulnerabilitate. Markerii de vulnerabilitate descriși la examinarea CTA sunt: calcificările punctiforme, gradul de atenuare scăzut al substanței de contrast, remodelarea pozitivă și semnul napkin ring.³⁰ Motoyama *et al.* a descoperit că prezența a trei dintre markerii CTA enumerați anterior la nivelul aceleiași plăci se asociază cu un risc crescut de a dezvolta un SCA în următorii doi ani.³¹ Semnul napkin ring a fost descris de către Maurovich-Horvat *et al.* și este considerat unul dintre caracteristicile importante decelabile pe CTA corelat cu vulnerabilitatea plăcii (specificitate de 98.9%).³² Într-un studiu prospectiv efectuat pe 895 de pacienți care au efectuat o examinare CTA s-a observat că plăcile care conțin semnul Napkin ring prezintă o incidență mai mare de a dezvolta un SCA comparativ cu plăcile care nu au acest semn prezent.³³ De asemenea, s-a demonstrat în studiul efectuat de către Benedek *et al.*, că plăcile instabile se caracterizează prin volume mai mari ale miezurilor lipidice cu densități mici (<30 UH).²¹ Rezultate asemănătoare au fost obținute și într-un studiu prospectiv, format dintr-un eșantion de 312 pacienți cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST, în care s-a observat că volumul plăcii non-obstructive necalcificat, precum și volumul total al plăcii non-obstructive sunt predictorii semnificativi ai evenimentelor cardiace.³³

În plus, prin posibilitatea calculării scorului total de calciu, se pot obține informații suplimentare cu privire la riscul cardiovascular, oferind astfel informații adiționale ale scorului de risc Framingham.^{34,35} Astfel, un scor de calciu mai ridicat se corelează cu un nivel mai ridicat al plăcii în calciu, deci este un indicator al aterosclerozei extinse coronariene, dar cu o stabilitate mai ridicată a plăcilor. Cu toate acestea, utilizarea unor tomografe cu imagine de 64-slice nu poate identifica cu acuratețe microcalcificările și nici nu poate diferenția prezența unor calcificări cu caracter inflamator acut de cele stabile.²⁶

Studiile recente au demonstrat că în ceea ce privește compoziția plăcilor instabile, aceasta diferă în funcție de exprimarea componentelor de vulnerabilitate, respectiv de faptul că rămân latente. Astfel, în cazul plăcilor care duc la apariția unui SCA, s-a putut observa că markerii CTA cei mai frecvent întâlniți sunt gradul de atenuare redusă, remodelarea pozitivă și plăcile bogate în lipide.³⁶

În plus, există o serie de biomarkeri noi, precum grosimea țesutului adipos epicardic sau pericoronarian, care au fost propuși ca markeri ai bolii coronariene și de cuantificare a instabilității plăcii, dar studii viitoare sunt necesare pentru stabilirea rolului și importanței acestora în cuantificarea plăcilor vulnerabile.

NOI MARKERI UTILIZAȚI ÎN CUANTIFICAREA PLĂCII VULNERABILE

În prezent s-au dezvoltat o serie de biomarkeri noi imagistici de cuantificare a plăcilor coronariene vulnerabile, însă studiile actuale sunt puține și necesită aprofundări suplimentare.

Shear stress-ul coronarian este unul dintre cei mai noi biomarker utilizați în cuantificarea plăcilor vulnerabile. Rezultatele studiilor curente au demonstrat că plăcile vulnerabile se dezvoltă în zone cu shear stress scăzut. Mai mult shear stress-ul se corelează direct cu riscul de dezvoltare al unui sindrom coronarian acut.³⁷ De asemenea, s-a stipulat faptul că shear stress-ul se asociază cu disfuncția endotelială, respectiv cu remodelarea vasculară.^{38,39}

Calcularea rezervei de flux coronarian utilizând tehnici CT este considerată o alternativă a modului clasic de cuantificare a stenozelor coronariene semnificative hemodinamic. În plus prin utilizarea acestei tehnici non-invasive, pot fi cuantificați și markerii clasici CT de vulnerabilitate – remodelarea pozitivă, calcificările punctiforme sau gradul de atenuare scăzut al plăcii, semne frecvent asociate cu ischemia.⁴⁰ Cu toate acestea, studii viitoare sunt necesare pentru aplicarea acestei metode în cuantificarea plăcilor vulnerabile. Există un studiu efectuat de către Ahmadi și colaboratorii săi care au demonstrat că valori anormale ale FFR-ului se pot corela cu leziuni ce conțin un nucleu necrotic voluminos, deci cu o ischemie mai severă. În plus, au concluzionat că FFR-ul poate să fie utilizat în identificarea plăcilor vulnerabile coronariene independent de stenoza luminală.⁴¹

Tehnicile noi imagistice de vizualizare și cuantificare a plăcilor vulnerabile sunt și cele bazate pe utilizarea nanoparticulelor. Astfel, tehnicile bazate pe nanoparticule orientate către aterom permit vizualizarea macrofagelor la nivelul plăcilor vulnerabile și pot reprezenta un marker de vulnerabilitate.⁴² Nanoparticulele pot fi utilizate astfel ca substanțe de contrast pentru ultrasonografie, CT sau RMN în vederea detectării macrofagelor, fiind capabil de a face diferențierea între o placă stabilă și una instabilă.⁴³⁻⁴⁵

CONCLUZII

Dezvoltarea de noi tehnici imagistice de diagnostic și tratament al plăcilor vulnerabile a dus la apariția de noi biomarkeri, atât invazivi, dar în special non-invazivi, utilizați în detectarea și cuantificarea plăcilor vulnerabile, dar și a pacienților vulnerabili, aflați la risc de a dezvolta un sindrom coronarian acut. Cu toate acestea, un model ideal de evaluare și cuantificare a riscurilor asociate plăcilor vulne-

rabile, bazat pe integrarea tehnicilor imagistice, nu a fost încă perfecționat.

CONFLICT DE INTERESE

Nimic de declarat.

MENȚIUNE

Această cercetare a fost susținută prin intermediul grantului de cercetare nr. 103544/2016, contractul nr. 26 / 01.09.2016, intitulat „Creșterea capacității de cercetare în domeniul imagisticii vulnerabile a plăcilor, bazată pe nanoparticule avansate, imagistica prin fuziune și simulare computațională – PlaqueImage”, finanțat de Ministerul Fondurilor Europene din România Guvernul României și Uniunea Europeană.

REFERINȚE

- Benedek T, Rodean I, Ratiu M, et al. Periodontal Disease, Inflammation and Atherosclerosis Progression in Patients with Acute Coronary Syndromes – the ATHERODENT Study. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2018;4:17-23.
- Díaz CM, Bullon B, Ruiz-Salmerón RJ, et al. Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis. *J Periodontol Res*. 2020;55:519-528.
- Winning L, Patterson CC, Linden K, et al. Periodontitis and risk of prevalent and incident coronary heart disease events. *J Clin Periodontol*. 2020;47:1446-1456.
- Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47:268-288.
- Beck JD, Phillips K, Moss K, et al. Periodontal disease classifications and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Periodontol*. 2020;91:1409-1418.
- Mitra N, Cernica D, Hodas R, et al. Noninvasive Imaging Biomarkers of Vulnerable Coronary Plaques – a Clinical Update. *Journal of Interdisciplinary Medicine*. 2019;4:136-140.
- Zhang TY, Zhao Q, Liu Z, Sen, Zhang CY, Yang J, Meng K. Relationship between monocyte/lymphocyte ratio and non-culprit plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21562.
- Byon MJ, Kim SY, Kim JS, Kim HN, Kim JB. Association of periodontitis with atherosclerotic cardiovascular diseases: A nationwide population-based retrospective matched cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1-10.
- Benedek T. Review. The Link between Periodontal Disease, Inflammation and Atherosclerosis – an Interdisciplinary Approach. *Journal of Interdisciplinary Medicine*. 2017;2:11-16.
- Mangge H, Almer G. Immune-mediated inflammation in vulnerable atherosclerotic plaques. *Molecules*. 2019;24:3072. doi:10.3390/molecules24173072
- Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1506-1516.
- Koltsova EK, Hedrick CC, Ley K. Myeloid cells in atherosclerosis: A delicate balance of anti-inflammatory and proinflammatory mechanisms. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24:371-380.
- Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:36-46.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275.
- Huang X, Yang C, Zheng J, et al. 3D MRI-based multicomponent thin layer structure only plaque models for atherosclerotic plaques. *J Biomech*. 2016;49:2726-2733.
- Brown AJ, Teng Z, Evans PC, Gillard JH, Samady H, Bennett MR. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:210-220.
- Teng Z, Brown AJ, Calvert PA, et al. Coronary plaque structural stress is associated with plaque composition and subtype and higher in acute coronary syndrome: The BEACON i (Biomechanical Evaluation of Atheromatous Coronary Arteries) study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:461-470.
- Finet G, Ohayon J, Rioufol G. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: Impact on stability or instability. *Coron Artery Dis*. 2004;15:13-20.
- Ohayon J, Teppaz P, Finet G, Rioufol G. In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and the finite element method. *Coron Artery Dis*. 2001;12:655-663.
- Ohayon J, Finet G, Ahmed M, Harzka D, Tracqui P et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *American Journal of Physiology*. 2008;295:H717-H727.
- Benedek T, Maurovich-Horváth P, Ferdinandy P, Merkely B. The Use of Biomarkers for the Early Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques and Vulnerable Patients. A Review. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2016;2:106-113.
- Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: A multifocal disease. *Circulation*. 2003;107:2072-2075.
- Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res*. 2001;89:305-316.
- Nahrendorf M, Jaffer FA, Kelly KA, et al. Noninvasive vascular cell adhesion molecule-1 imaging identifies inflammatory activation of cells in atherosclerosis. *Circulation*. 2006;114:1504-1511.
- Crouse JR. Imaging atherosclerosis: State of the art. *J Lipid Res*. 2006;47:1677-1699.
- Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Danial JSH, Henein MY. Coronary artery microcalcification: Imaging and clinical implications. *Diagnostics*. 2019;9:1-17.
- Batty JA, Subba S, Luke P, Gigi LWC, Sinclair H, Kunadian V. Intracoronary Imaging in the Detection of Vulnerable Plaques. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:1-12.
- Kataoka Y, John JS, Wolski K, et al. Larger Lipid Pools Associate With Features of Plaque Vulnerability on Optical Coherence Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:E1795.
- Benedek T, Jako B, Benedek I. Plaque quantification by coronary CT and intravascular ultrasound identifies a low CT density core as a marker of plaque instability in acute coronary syndromes. *Int Heart J*. 2014;55:22-28.
- Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Optical and multimodality molecular imaging: Insights into atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1017-1024.
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed Tomographic Angiography Characteristics of Atherosclerotic Plaques Subsequently Resulting in Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:49-57.
- Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, Nakano M, Virmani R, Alkadhi H. The napkin-ring sign: CT Signature of high-risk coronary plaques? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:440-444.
- Khan MH, Rochlani Y, Yandrapalli S, Aronow WS, Frishman WH. Vulnerable Plaque: A Review of Current Concepts in Pathophysiology and Imaging. *Cardiol Rev*. 2020;28:3-9.
- Burgstahler C, Reimann A, Beck T, et al. Influence of a lipid-lowering therapy on calcified and noncalcified coronary plaques monitored by multislice detector computed tomography: Results of the New Age II Pilot Study. *Invest Radiol*. 2007;42:189-195.
- Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, et al. On the Inappropriateness of Noninvasive Multidetector Computed Tomography Coronary Angiography to Trigger Coronary Revascularization. A Comparison With Invasive Angiography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:550-557.
- Licu RA, Bîndu E, Opincariu D, Benedek T. Vulnerable Plaques Producing an Acute Coronary Syndrome Exhibit a Different CT Phenotype than Those That Remain Silent. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2020;6:26-34.
- Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJH, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: Current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res*. 2012;96:234-243.

38. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Baker AB, Edelman ER, Stone PH, Feldman CL. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:580-590.
39. Wang Y, Qiu J, Luo S, et al. High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis. *Regen Biomater.* 2016;3:257-267.
40. Nakazato R, Park HB, Gransar H, Leipsic JA, Budoff MJ, Mancini GB, Erglis A, Berman DS, Min JK. Additive diagnostic value of atherosclerotic plaque characteristics to non-invasive FFR for identification of lesions causing ischaemia: results from a prospective international multicentre trial. *EuroIntervention.* 2016;12:473-481.
41. Ahmadi A, Stone GW, Leipsic J, et al. Association of coronary stenosis and plaque morphology with fractional flow reserve and outcomes. *JAMA Cardiol.* 2016;1:350-357.
42. Tu C, Ng TSC, Sohi HK, et al. Receptor-targeted iron oxide nanoparticles for molecular MR imaging of inflamed atherosclerotic plaques. *Biomaterials.* 2011;32:7209-7216.
43. Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ. Imaging macrophages with nanoparticles. *Nat Mater.* 2014;13:125-138.
44. Von Zur Muhlen C, Fink-Petri A, Salaklang J, et al. Imaging monocytes with iron oxide nanoparticles targeted towards the monocyte integrin MAC-1 (CD11b/CD18) does not result in improved atherosclerotic plaque detection by in vivo MRI. *Contrast Media Mol Imaging.* 2010;5:268-275.
45. Tavakoli S, Vashist A, Sadeghi MM. Molecular imaging of plaque vulnerability. *J Nucl Cardiol.* 2014;21:1112-1128.