

Univerzita Karlova v Praze

1.lékařská fakulta



Autoreferát disertační práce

**Vliv složení aterosklerotických plátů na
rozvoj akutního koronárního syndromu**

MUDr. Karel Kopřiva

2024

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar KITTNAR, CSc.

Školící pracoviště: II. interní klinika 1.LF UK a VFN

Školitel: doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

ABSTRAKT

Nejčastějším morfologickým substrátem pro vznik akutního koronárního syndromu je fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou a vysokým obsahem lipidů. Obsah lipidů lze spolehlivě stanovit pomocí zobrazovací metody na principu spektroskopie – near infrared spectroscopy (NIRS). Optická koherentní tomografie (OCT) je běžně dostupná morfologická zobrazovací metoda při vedení koronárních intervencí. V naší studii jsme u pacientů s akutním koronárním syndromem vyšetřili jednu koronární lézi pomocí OCT i NIRS. Na základě OCT jsme provedli detailní morfologickou analýzu s využitím poloautomatizovaného softwaru. Pomocí NIRS jsme určili obsah lipidů v každé lézi. V první části studie jsme pomocí neinvazivní CT koronarografie zjišťovali progresi aterosklerotických plátů v odstupu mezi prvním a druhým rokem od vstupního vyšetření a pokusili jsme se prokázat, že morfologické charakteristiky a lipidový obsah plátů jsou rizikovými faktory jejich progresu. V druhé části studie jsme posuzovali schopnost podrobné morfologické analýzy (na základě OCT vyšetření) identifikovat lipidový obsah plátů s použitím NIRS jako referenční metody. Při hodnocení vztahu mezi morfologickými parametry a progresí objemu plátů jsme nepozorovali žádnou významnou lineární korelaci. V analýze lipidového obsahu plátů morfologické parametry silně korelovaly s lipidovým obsahem podle NIRS. Naše výsledky ukazují, že podrobnou morfologickou analýzu koronárních plátů lze spolehlivě využít k detekci lipidového obsahu.

Klíčová slova: ateroskleróza, near infrared spectroscopy, optická koherentní tomografie

ABSTRACT

Thin fibrous cap atheroma with a high lipid content is the most common morphological substrate for acute coronary syndrome. Lipid content can be reliably determined by near infrared spectroscopy (NIRS) imaging. Optical coherence tomography (OCT) is a commonly available morphological imaging method in the guidance of coronary interventions. In our study, we examined a single coronary lesion in patients with acute coronary syndrome using both OCT and NIRS. Based on OCT, we performed a detailed morphological analysis using semi-automated software. Using NIRS, we determined the lipid content of each lesion. In the first part of the study, we used noninvasive CT coronary angiography to detect the progression of atherosclerotic plaques between the first and second year after the initial examination and attempted to demonstrate that morphological characteristics and lipid content of plaques were risk factors for plaque progression. In the second part of the study, we assessed the ability of detailed morphological analysis based on OCT examination to identify the lipid content of plaques using NIRS as a reference method. We observed no significant linear correlation when assessing the relationship between morphological parameters and plaque volume progression. In the analysis of plaque lipid content, morphological parameters were strongly correlated with lipid content by NIRS. Our results show that detailed morphological analysis of coronary plaques can be reliably used to detect lipid content

Keywords: atherosclerosis, near infrared spectroscopy, optical coherence tomography

Obsah

1	ÚVOD	6
2	HYPOTÉZY A CÍLE VĚDECKÉ PRÁCE	9
3	METODIKA	10
3.1	<i>Studijní soubor</i>	<i>10</i>
3.2	<i>Zobrazovací metody.....</i>	<i>10</i>
3.3	<i>Statistická analýza</i>	<i>13</i>
4	VÝSLEDKY	14
4.1	<i>Soubor pacientů.....</i>	<i>14</i>
4.2	<i>Predikce progresu plátů</i>	<i>14</i>
4.3	<i>Hodnocení lipidového obsahu</i>	<i>16</i>
5	DISKUZE.....	19
5.1	<i>Predikce progresu aterosklerotických plátů</i>	<i>19</i>
5.2	<i>Vztah morfologických parametrů a lipidového obsahu.....</i>	<i>21</i>
6	ZÁVĚRY	22
7	POUŽITÁ LITERATURA	23
8	SEZNAM PUBLIKACÍ.....	25

1 ÚVOD

Koronární ateroskleróza je nejčastější příčinou úmrtí a nemocnosti v rozvinutých zemích. Její klinicky nejzávažnější manifestací je akutní koronární syndrom (AKS). Přes výrazné pokroky v léčbě a sekundární prevenci dochází u části pacientů k recidivě AKS v souvislosti s jinou lézí na koronární tepně, než byla původně ošetřena, a to zejména v období více než jeden rok od první příhody (Cutlip et al., 2004). U těchto pacientů je zřejmé, že i po provedení koronární angiografie a nasazení intenzivní farmakologické léčby není možné eliminovat riziko recidivy koronární příhody. Je to dáno tím, že samotná angiografie nedokáže odhalit, které koronární pláty budou mít v budoucnu tendenci k další progresi či rozvoji AKS. Včasná identifikace a preventivní léčba těchto lézí by hypoteticky mohla snížit riziko recidivy koronárních příhod.

Při vývoji aterosklerotické léze je přechod do plátu nejčastěji definován objevením souvislého ložiska lipidů. Další vývoj plátu je charakterizován intenzivním zánětlivým procesem, zvětšováním nekrotického jádra plátu a ztenčováním fibrózní vrstvy, oddělující jádro od lumen tepny (*čepička plátu*). V této fázi je plát označován jako *fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou* (thin-cap fibroatheroma, TCFA). Tento typ plátu byl nejčastějším nálezem, který byl histologicky post mortem identifikován u pacientů zemřelých na AKS (Virmani et al., 2006). Typická morfolgie TCFA zahrnuje velké nekrotické jádro s vysokým obsahem lipidů, které je kryté fibrózní čepičkou o tloušťce $\leq 65 \mu\text{m}$ s infiltrátem makrofágy. Tato morfolgie predisponuje plát k ruptuře způsobující okluzivní trombózu tepny. V tomto kontextu často hovoříme o tzv. *vulnerabilních plátech* (Stone et al., 2011).

Zobrazení koronárních tepen po dlouhou dobu spočívalo pouze v invazivním angiografickém vyšetření, tedy v tzv. selektivní koronarografii. V posledních letech bylo vyvinuto několik metod, kterými lze vyšetřit koronární tepnu zavedením miniaturizovaného instrumentaria přímo do jejího lumen.

Intravaskulární ultrazvuk (intravascular ultrasound, IVUS) byl první metodou, která umožnila *in vivo* intrakoronární zobrazení. Limitem této metody je nízké prostorové rozlišení, které neumožňuje detailnější hodnocení složení plátu.

Optická koherentní tomografie (OCT) ve srovnání s IVUS disponuje vyšším rozlišením, díky kterému velmi detailně zobrazí strukturu plátu včetně lipidového jádra plátu a jeho fibrózní čepičky. OCT byla díky vysokému rozlišení a relativně snadné interpretaci velice rychle zavedena do rutinní klinické praxe zejména v indikaci vedení koronárních intervencí. Nicméně v indikaci detekce lipidů není OCT rutinně využívána.

Před několika lety byla zavedena tzv. near-infrared spectroscopy (NIRS), která je využívána k hodnocení obsahu lipidů v aterosklerotických plátech pomocí detekce absorpčního spektra cholesterolu. V klinické praxi se pro získání prostorové informace v tepně toto vyšetření nejčastěji kombinuje se sondou pro IVUS (tzv. NIRS-IVUS). Výsledek skenování tepny pomocí NIRS má podobu červenožlutého chemogramu, kde žlutá barva znamená vysokou pravděpodobnost lipidového jádra (cholesterolu a jeho esterů) a červená barva nízkou pravděpodobnost jeho výskytu. V definované oblasti je tuto pravděpodobnost kvantifikujeme pomocí tzv. lipid-core burden indexu (LCBI). A to nejčastěji na 4 mm úseku tepny s nejvyšším výskytem lipidu ($\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$). Spolehlivost NIRS v detekci lipidových plátů byla ověřena korelací s histologickými nálezy ve studii provedené *post mortem* (Gardner et al., 2008). Poté byla ověřena i proveditelnost a reproducibilita této metody *in vivo* (Waxman et al., 2009). Na souboru pacientů s provedeným NIRS u akutního infarktu myokardu hodnota $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}} > 400$ spolehlivě odlišovala pláty způsobující infarkt myokardu od ostatních (Madder et al., 2013). Prognostický význam obsahu lipidů, stanovený dle NIRS, potvrdily dvě velké studie (Waksman et al., 2019, Erlinge et al., 2021). NIRS je v současné době považován za zlatý standard

detekce lipidů v koronárních tepnách *in vivo*. Ve srovnání s OCT jsou zkušenosti s NIRS většiny pracovišť nesrovnatelně nižší.

V zobrazení srdečních struktur v posledních letech nesmírně vzrostl význam výpočetní tomografie (CT). Pomocí CT koronarografie lze hodnotit kromě rozměrů tepny i strukturu aterosklerotických plátů a identifikovat měkké složky plátu a kalcifikace. Proto se nejčastěji podle CT rozlišují pláty kalcifikované, nekalcifikované, event. smíšené. Hlavní výhodou CT proti intravaskulárním zobrazovacím metodám je neinvazivní charakter. Proto se nabízí její využití mimo jiné i ve sledování progresu a regrese koronárních plátů (Lehman et al., 2009, Liu et al., 2017).

Původně byla ateroskleróza chápána jako postupný pomalý proces, jejímž podkladem je proliferace buněk hladkého svalstva ve stěně tepny (Ross, 1986). Tento koncept byl však v posledních třech desetiletích přehodnocen a byla pospána i rychlá „skokovitá“ progresu plátu (Puri et al., 2014, Jang et al., 2017). Vzhledem k tomu, že progresu plátu předchází vzniku AKS, mohou hypoteticky terapeutická opatření cílená na zpomalení progresu plátu (nebo dokonce na jeho regresi) vést k redukci rizika jeho ruptury a infarktu myokardu.

Obsah lipidů v plátu hodnocený pomocí dle NIRS i přítomnost tenké fibrózní čepičky byly identifikovány jako prediktory progresu plátu (Tomaniak et al. 2022; Uemura et al. 2012). Vzhledem k tomu, že tato progresu představuje významný rizikový faktor pro vznik AKS, nabízí se otázka, které morfologické parametry aterosklerotického plátu jsou při hodnocení rizikového profilu pacienta nejdůležitější. Hypoteticky se může jednat o pláty s nejtenčí fibrózní čepičkou v jednom bodě, pláty s největší plochou tenké fibrózní čepičky, anebo pláty, kde lipidové jádro zabírá největší část obvodu tepny. Všechny tyto a řadu dalších morfologických parametrů lze technicky pomocí OCT identifikovat. Nicméně vztah takto detailních morfologických parametrů k další k progresu aterosklerózy nebyl zatím podrobněji studován.

Z výsledků řady studií tedy vyplývá, že obsah lipidů v aterosklerotickém plátu je zásadním prognostickým faktorem pro vznik AKS. Zlatým standardem *in vivo* detekce a kvantifikace lipidů v koronárních plátech je přitom NIRS. Tato metoda ale kvůli omezené dostupnosti není v klinické praxi běžně využívána. OCT je naopak metoda široce rozšířená v klinické praxi, zejména ve vedení koronárních intervencí. Kromě této hlavní klinické indikace může být OCT využita k detailnímu hodnocení morfologie plátu. Ačkoli pomocí OCT nelze přímo hodnotit chemické složení plátu, je možné morfologicky identifikovat lipidové jádro. Nabízí se proto využít k detekci a kvantifikaci koronárních lipidů spíše OCT místo NIRS. I když přibývá důkazů o schopnosti OCT detekovat lipidy v aterosklerotických plátech s podobnou přesností jako u NIRS, závěry nejsou zcela jednoznačné a diskutují se i technické limitace OCT v této indikaci. Určitým problémem pro použití OCT k analýze lipidového obsahu v klinické praxi navíc může být také složitost jejího vyhodnocení, a proto se objevují snahy o vývoj systémů s částečně nebo plně automatizovaným vyhodnocením (Isodori et al. 2021). Detailní analýza morfologie plátu pomocí OCT s identifikací konkrétních parametrů, které dobře korelují s obsahem lipidů stanoveným dle NIRS, by potenciálně mohla významně zpřesnit rizikovou stratifikaci pacientů v klinické praxi.

2 HYPOTÉZY A CÍLE VĚDECKÉ PRÁCE

Hypotéza č. 1:

Morfologické charakteristiky a vysoký obsah lipidů v aterosklerotických plátech jsou rizikovými faktory progresse aterosklerózy.

Hypotéza č. 2:

Obsah lipidů v aterosklerotických plátech lze spolehlivě detekovat na základě detailní morfologické analýzy.

Cíle vědecké práce:

1. Vyhodnotit progresi aterosklerózy a identifikovat prediktory této progresse pomocí detailní analýzy aterosklerotických plátů s využitím OCT a NIRS.

2. Analyzovat korelaci morfologických parametrů přítomnosti lipidů v aterosklerotických plátech s lipidovým obsahem stanoveným podle NIRS.

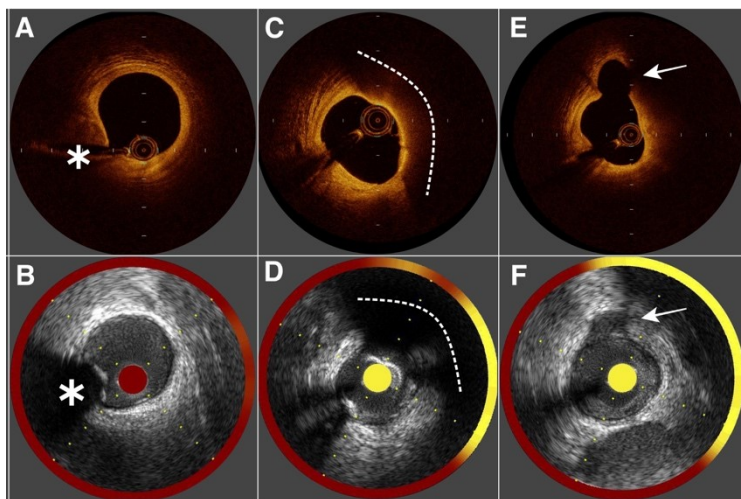
3 METODIKA

3.1 Studijní soubor

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s AKS, kteří byli z klinických důvodů indikováni k akutní koronarografii. Studie probíhala v jednom komplexním kardiiovaskulárním centru (Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika). Podmínkou k zařazení pacienta byla přítomnost alespoň jedné aterosklerotické léze, která nebyla zodpovědná za akutní ischemii myokardu. Všichni pacienti podstoupili intravaskulární vyšetření pomocí NIRS-IVUS i OCT.

3.2 Zobrazovací metody

Na vybrané koronární tepně bylo provedeno intrakoronární vyšetření s použitím OCT a NIRS-IVUS. Nejprve byla provedena OCT pomocí katetru Dragonfly™ (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) a komerčně dostupným zobrazovacím systémem Ilumien (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA), následně byl proveden NIRS-IVUS pomocí komerčně dostupného zobrazovacího systému TVC Imaging system™ a katetru TVC Insight™ Catheter (Infraredex, Inc., Burlington, MA, USA). Obrazové záznamy z OCT i NIRS-IVUS byly uloženy v digitální formě. Na záznamech z obou modalit byly identifikovány identické anatomické orientační body (obr. 1).

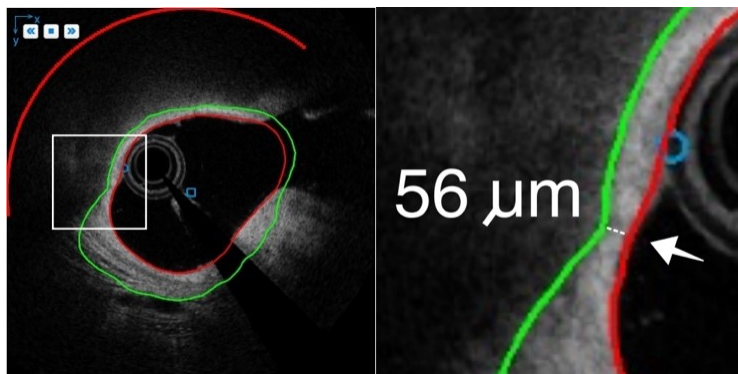


Obrázek 1. Identifikace identických oblastí při vyšetření optické koherentní tomografie (horní řada), a near infrared spectroscopy (dolní řada). A, B - kalcifikace (hvězdička). C, D - lipidové jádro (přerušovaná čára). E, F - odsup boční větve (šipka).

CT vyšetření koronárních tepen bylo prováděno párově s odstupem jednoho a dvou roků od AKS a vstupního vyšetření. Vyšetření byla provedena na multidetektorovém přístroji Siemens Somatom Definition Flash, postkontrastně v režimu CT koronarografie s prospektivním gatingem. Hodnocení potom proběhlo v postprocessingovém programu Intellispace Portal, Philips Healthcare Engineering, Netherlands. Nejprve byl v multiplanárním režimu identifikován vyšetřovaný segment, samotná volumetrie proběhla v komponentě Tumor Tracking se semiautomatickou 3D segmentací umožňující měření objemu s přesností na $0,001 \text{ cm}^3$. Byla zvlášť měřena kalcifikovaná a “měkká” komponenta plátu a celkový objem plátu dané léze ve vyznačené části tepny.

Všechny OCT záznamy OCT byly analyzovány pomocí softwaru ICWA-OCT vyvinutém na The University of Iowa, USA. Jde o semiautomatický software využívající umělé inteligence, model hlubokého učení (Sun et al., 2013). Tento software byl v naší studii použit k detekci lipidů v plátu a stanovení síly fibrózní čepičky.

U každého OCT snímku byly na příčném řezu tepnou systematicky segmentovány kontury lumen tepny a fibrózní čepičky nad lipidovým jádrem pomocí trojrozměrné metodiky (obr. 2). Všechny automaticky identifikované kontury byly ještě verifikovány a podle potřeby manuálně korigovány. Následná kvantitativní volumetrická analýza celého úseku poskytla údaje o průměrné a minimální síle fibrózní čepičky, délce a procentu snímků vykazujících konkrétní sílu fibrózní čepičky, celkové a procentuální ploše povrchu fibrózní čepičky, objemu fibrózní čepičky a hodnotách průměrného, maximálního a celkového lipidového úhlu vyjádřeného jako výšec s výskytem lipidového jádra.



Obrázek 2. Měření síly tenké fibrózní čepičky fibroateromu.

Zobrazena koronární tepna na optické koherentní tomografie (software ICWA-OCT). Barevné linie vymezují fibrózní čepičku.

Přítomnost lipidového jádra byla ze záznamu NIRS hodnocena pomocí tzv. blokového chemogramu. V každém analyzovaném segmentu koronární tepny, kde byl lipid detekován, byl pro kvantifikaci lipidového obsahu použit $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$. Ten představuje maximální LCBI (podíl pixelů s pravěpodobnou přítomností lipidů vynásobený 1000) pro 4mm podélný úsek tepny s nejvyšším zjištěným množstvím lipidů.

3.3 Statistická analýza

Do analýzy bylo zahrnuto 24 morfologických parametrů z volumetrické analýzy OCT, hodnota $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ získaná při vyšetření NIRS a 25 demografických parametrů.

Hodnoty $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ byly analyzovány jednak jako spojité proměnné, jednak jako kategorické proměnné (nízká versus vysoká hodnota) se zohledněním klinicky relevantní prahové hodnoty (400). Ke zkoumání vztahů mezi proměnnými byl podle potřeby použit Pearsonův korelační test. K posouzení rozdílů v morfologických parametrech podle OCT mezi skupinami charakterizovanými nízkými a vysokými hodnotami $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ byl pak použit nepárový t-test. K analýze predikční schopnosti kvantitativních proměnných z OCT analýzy ve vztahu k výskytu prahové hodnoty $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ byla provedena ROC analýza. Závislosti mezi proměnnými vztahujícími se k analýze OCT a NIRS, stejně jako mezi parametry z OCT a objemy plátu podle CT byly zkoumány pomocí párového Wilcoxonova testu. Kategorická data byla porovnávána pomocí McNemarova testu.

K predikci hodnot $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ na základě demografických údajů a vyšetření OCT byla použit výběr parametrů založený na metodě random forest. K vyhodnocení významnosti predikce byla u každého pacienta provedena křížová validace s vynecháním jednoho parametru (leave-one-out). Porovnáním modelů s konkrétním parametrem a bez něj byl pak určen význam jednotlivých parametrů. Následně byla provedena multivariační analýza k posouzení $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$ pomocí lineárního modelu využívajícího vybrané

parametry. Obdobně byl vytvořen prediktivní model pro binární predikci vývoje objemu plátu (progrese versus absence progrese) na základě vybraných morfologických parametrů z OCT vyšetření.

Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$. Všechna statistická vyhodnocení výsledků byla provedena pomocí programu R 3.5.1.

4 VÝSLEDKY

4.1 Soubor pacientů

Do studie zařazeno celkem 40 pacientů. Všichni pacienti byli zařazeni do analýzy hodnocení obsahu lipidů pomocí obou zobrazovacích metod (NIRS i OCT). První vyšetření CT koronarografií podstoupilo celkem 36 pacientů. Z toho u 30 pacientů bylo provedeno i druhé CT vyšetření s odstupem jednoho roku. Celkem u 24 pacientů byla získána kvalitní data z obou CT vyšetření, bylo zařazeno do hodnocení progrese objemu plátu dané léze.

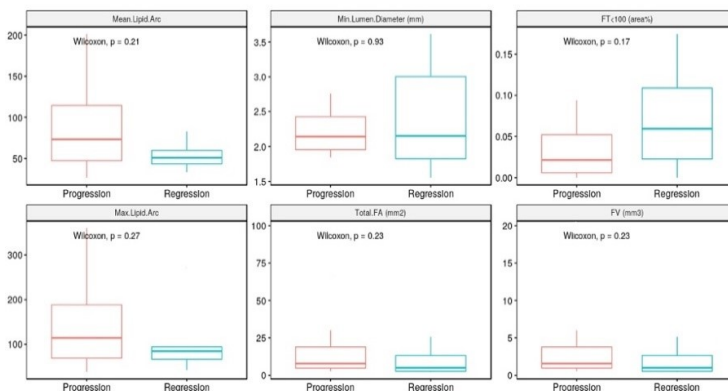
4.2 Predikce progrese plátů

Z celkového počtu 24 hodnocených lézí došlo k progresi u 14 (58%) nich, zatímco u 10 (42%) lézí zůstával objem plátu bez progrese, tj. byl buď stacionární, nebo menší. Průměrný celkový objem plátu byl při prvním vyšetření $65,1 \pm 54,1 \text{ mm}^3$, při kontrolním vyšetření s odstupem roku pak $68,9 \pm 55,8 \text{ mm}^3$.

Nepozorovali jsme žádnou významnou lineární korelaci mezi morfologickými parametry dle OCT ani lipidovým obsahem dle NIRS a progresí plátu (tbl. 1 a obr. 3). Jediným parametrem, kde byla zjištěna pozitivní lineární korelace se změnou celkového objemu plátu sérová hladina kreatininu ($p = 0,017$, $R = 0,48$). Zajímavým nálezem byla negativní korelace tělesné výšky pacienta s nárůstem kalcifikované složky plátu ($p = 0,016$, $R = 0,49$).

Parametr	p
Podíl snímků s FCT <200 μm (%)	0,11
FCT <200 μm (% plochy FA)	0,89
FCT <100 μm (% plochy FA)	0,17
FCT <65 μm (% plochy FA)	0,43
MLA (mm^2)	0,93
Maximální lipidový úhel ($^\circ$)	0,27
Průměrný lipidový úhel ($^\circ$)	0,21
Celková plocha FA (mm^2)	0,23
Plát s FCT < 100 μm (mm^2)	0,79
Objem fibrózní čepičky (mm^3)	0,23

Tabulka 1. Binární predikce vývoje plátu na základě jednotlivých morfologických parametrů. *FCT – fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky); FA – fibroaterom; MLA – minimal lumen area (minimální plocha lumen)*



Obrázek 3. Binární predikce změny celkového objemu plátu.

Změna objemu byla hodnocena jako progrese versus absence progrese na základě zmíněných morfologických OCT parametrů.

FV – fibrous cap volume (objem fibrózní čepičky), ostatní viz tab. 1

4.3 Hodnocení lipidového obsahu

Morfologické parametry lipidového plátu hodnocené pomocí OCT korelovaly s maxLCBI_{4mm} v porovnání jako spojité proměnné (tab. 2). Silná korelace byla pozorována i při srovnání výsledku NIRS jako kategorické proměnné se zohledněním klinicky relevantní prahové hodnoty maxLCBI_{4mm} 400 (tab. 3).

Parametr	Hodnota	R	ρ
Průměrná FCT (μm)	160.5 \pm 84	0.39	0.012
Minimální FCT (μm)	63 \pm 50	0.05	0.738
Délka plátu s FCT <65 μm (mm)	1.5 \pm 3.5	0.66	<0.001
Celková plocha FA (mm^2)	11.9 \pm 19.1	0.74	<0.001
Celková plocha FA <65 μm (mm^2)	0.05 \pm 0.2	0.56	<0.001
Plát s FCT <65 μm (% plochy FA)	0.24 \pm 0.5	0.31	0.048
Objem fibrózní čepičky (mm^3)	2.4 \pm 3.8	0.74	<0.001
Maximal lipidový úhel($^\circ$)	96. 9 \pm 91.3	0.85	<0.001
Průměrný lipidový úhel ($^\circ$)	55.4 \pm 48.4	0.81	<0.001
Celkový lipidový úhel ($^\circ$)	3179 \pm 5351	0.74	<0.001

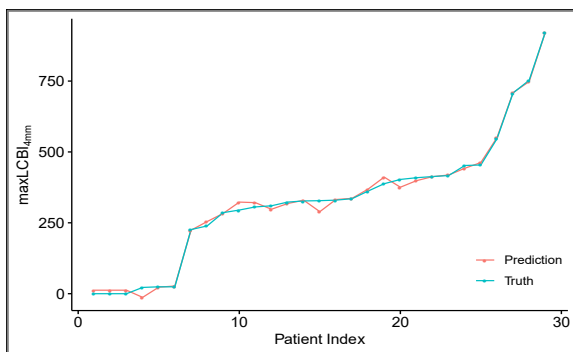
Tabulka 2. Korelace mezi parametry volumetrické analýzy OCT a maxLCBI_{4mm} jako spojitých proměnných. FCT - fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky); FA - fibroaterom; OCT – optická koherentní tomografie; maxLCBI_{4mm} – 4mm lipid-core burden index.

Parametr	maxLCBI _{4mm} ≥400	maxLCBI _{4mm} <400	ρ
Průměrná FCT (μm)	183.0 \pm 31.0	149.6 \pm 98.7	0.12
Minimální FCT (μm)	55.2 \pm 29.4	66.8 \pm 57.5	0.41
Celková plocha FA (mm^2)	27.0 \pm 27.2	4.6 \pm 5.9	0.012
Plát s FCT <65 μm (mm^2)	0.1 \pm 0.3	0.0 \pm 0.0	0.16
Plocha plátu s FCT <65 μm (%)	0.3 \pm 0.3	0.2 \pm 0.5	0.60
Objem fibrózní čepičky (mm^3)	5.4 \pm 5.4	0.9 \pm 1.2	0.012
Maximal lipidový úhel ($^\circ$)	178.3 \pm 107.2	57.7 \pm 47.9	0.002
Průměrný lipidový úhel ($^\circ$)	95.8 \pm 57.4	36.0 \pm 28.1	0.003
Celkový lipidový úhel ($^\circ$)	7423.5 \pm 7717.6	1134.6 \pm 1454.7	0.013

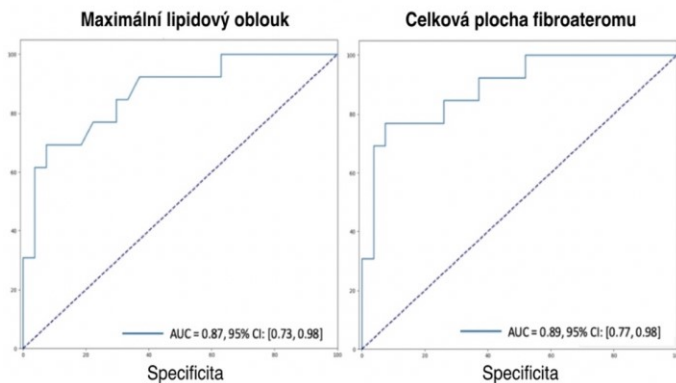
Tabulka 3. Korelace mezi parametry volumetrické analýzy OCT a maxLCBI_{4mm} jako kategoričkých proměnných.

FCT - fibrous cap thickness (síla fibrózní čepičky); FA - fibroaterom; OCT – optická koherentní tomografie; maxLCBI_{4mm} – 4mm lipid-core burden index

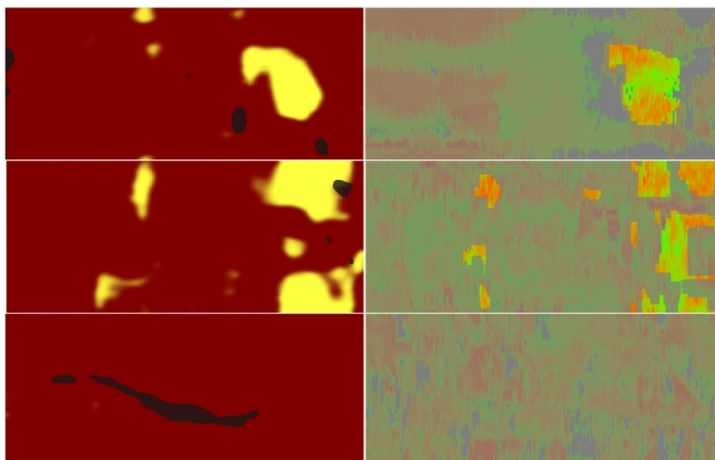
Pomocí metody „random forest“ bylo jako potenciální prediktory hodnoty maxLCBI_{4mm} identifikováno 18 morfologických parametrů odvozených z vyšetření OCT (FCT, plocha lumen a lipidový úhel). Na základě multivariační analýzy těchto parametrů byly jako nejvýznamnější prediktory identifikovány průměrná FCT s $\beta=0,99$ (95% CI: 0,88, 1,10, $p=0,002$) a maximální lipidový úhel s $\beta=1,56$ (95% CI: 1,46, 1,66, $p <0,001$). Při srovnání skutečných hodnot maxLCBI_{4mm} získaných z měření pomocí NIRS a predikovaných podle údajů z volumetrické analýzy OCT byly mezi oběma hodnotami jen zanedbatelné rozdíly (obr. 4 a 6). K posouzení nejpřesnějších prediktorů maxLCBI_{4mm} >400 na OCT byla provedena ROC (receiver operating characteristic) analýza (obr. 5).



Obrázek 4. Rozdíl mezi predikovaným a skutečným maxLCBI_{4mm} (4mm lipid-core burdén index) s použitím vybraných morfologických parametrů z analýzy optické koherentní tomografie a skutečného maxLCBI_{4mm} měřeného pomocí NIRS.



Obrázek 5. ROC (receiver operating characteristic) analýza pro morfologické parametry detekované optickou koherentní tomografií. Křivky vyjadřují predikční schopnost jednotlivých morfologických parametrů fibroateromu detekovat lipidový plát s hodnotou lipidového indexu maxLCBI_{4mm}>400.



Obrázek 6. Srovnání hodnocení lipidového obsahu u tří pacientů pomocí near infrared spectroscopy a odpovídajících 2D-rekonstrukcí síly fibrózní čepičky na základě optické koherentní tomografie s pomocí semiautomatického softwaru ICWA-OCT. Osa "x" představuje podélnou polohu a osa "y" obvodovou polohu. Žluté oblasti chemogramů NIRS (levý sloupec) označují vysokou pravděpodobnost výskytu lipidového jádra, zatímco červené oblasti značí nepřítomnost lipidů. Odpovídající 2D-rekonstrukce analýzy OCT (pravý sloupec) ukazují fibroateromy s barevně odlišeným rozsahem síly fibrózní čepičky.

5 DISKUZE

5.1 Predikce progresie aterosklerotických plátů

Výsledky některých menších studií využívajících intrakoronární zobrazovací metody svědčily pro to, že léze s pláty bohatými na lipidy, resp. TCFA, při sledování pomocí invazivních metod častěji progredují (Uemura et al., 2012; Kassiss et al., 2022). Nicméně v našem souboru mezi jednotlivými morfologickými parametry fibroateromu a progresí plátů podle CT žádný významný

vztah pozorován nebyl. Příčin, proč se v naší studii při použití CT koronarografie nepodařilo potvrdit pozorování ze studií využívajících intrakoronární zobrazení může být více a vyplývají z některých limitací této práce. Především je to malý vzorek pacientů, který omezuje statistickou sílu při testování hypotézy. Další limitací je fakt, že v rámci studie byly hodnoceny jen léze, které byly na základě klinického stavu a provedených vyšetření vyhodnoceny jako hemodynamicky nevýznamné, zatímco pokročilejší a prognosticky významné léze často nebyly zařazeny. Limitací může být i zvolené hodnocení progresu. Léze byla v naší studii hodnocena jako progredující při jakémkoli zvětšení celkového objemu plátu o více než 1%. Tuto hranici jsme zvolili na základě poznatků studií, kde i takto nepatrné změny objemu plátu v řádu jednoho nebo několika málo procent byly spojeny s významným klinickým efektem (Nicholls et al., 2016). Ani při takto častém výskytu progresu nekoreloval její výskyt s jednotlivými morfologickými charakteristikami plátu. Celkovou přesnost 70,8% pro predikci progresu na základě kombinace tří parametrů nelze vzhledem k jejímu výskytu v souboru považovat za dostatečnou pro potvrzení hypotézy ani použitelnou pro klinickou praxi. Při hodnocení velmi malých objemů plátu v řádu několika procent celkového objemu se již pohybujeme na hranici rozlišení použité metody a je možné, že v některých případech šlo *de facto* o pláty stacionární. Přesnější kvantifikace objemů plátu bychom jistě dosáhli pouze s použitím metod intrakoronárního zobrazení (IVUS nebo OCT). Ovšem primárním cílem naší studie bylo využití CT angiografie.

Další limitací je časové schéma sledování. Progresu objemu plátů byla v naší práci hodnocena s ročním odstupem od zařazení a poté odstupem dalšího roku od prvního vyšetření. Je otázkou, jak velká část epizod progresu konkrétních lézí byla v tomto časovém intervalu zachycena. Na základě některých prací bývá rozlišována rychlá a pomalá progresu (Shimokado et al., 2018; Araki et al. 2021)). Rychlá progresu plátu je vysvětlována jeho rupturou s následnou organizací nasedajícího trombu. K rychlé progresi docházelo

významně častěji u lézí s přítomností TCFA. V naší studii rychlá a pomalá progresse nebyla rozlišována vzhledem k tomu, že obě CT vyšetření byla provedena s odstupem jednoho, resp. dvou let od vstupního intrakoronárního zobrazení. Je tedy hypoteticky možné, že k progresi plátů došlo v období mezi invazivním vyšetřením (prováděným v době AKS) a prvním CT vyšetřením (prováděném rok po atace AKS). Tyto aspekty mohou částečně vysvětlovat, proč se nám nepodařilo identifikovat žádný parametr lipidového plátu jako prediktor jeho progresse. Vliv lipidového obsahu plátu na jeho rychlou progresi by bylo ideální zkoumat pomocí vyšetření nejlépe opakovaných v intervalu čtyř až šesti měsíců, a to s využitím intrakoronární zobrazovací metody. Takové sledování by umožnilo identifikovat nejen vlastní progresi a její dynamiku (rychlá versus pomalá progresse) ale vzhledem k možnosti detekce detailnější morfologie (zhojená ulcerace, organizovaný trombus, resp. vrstvená struktury plátu) i její patofyziologický mechanismus. Organizace studie s opakovaným invazivním vyšetřením by však vzhledem k současné klinické praxi bylo značně problematické.

5.2 Vztah morfologických parametrů a lipidového obsahu

Ve vztahu k druhé hypotéze je hlavním zjištěním naší práce silná korelace mezi předpovídaným maxLCBI_{4mm} na základě morfologických parametrů odvozených z OCT a skutečným maxLCBI_{4mm} z měření NIRS.

Bylo prokázáno, že vysoký lipidový obsah zjištěný při NIRS zvyšuje riziko klinických příhod (Erlinge et al., 2021) i že agresivní hypolipidemická farmakoterapie stabilizuje pláty na podkladě snížení jeho lipidového obsahu a zvýšení množství fibrózní tkáně (Kini et al., 2013). Proto mají naše zjištění některé možné výstupy pro klinickou praxi. Podrobná kvantitativní analýza rizikových parametrů plátu pomocí OCT by proto mohla být využita nejen k výběru nejlepšího terapeutického postupu pro jednotlivé pacienty, ale potenciálně také k monitorování léčby.

Rutinní manuální hodnocení obsahu lipidů na základě OCT je přitom časově náročné. Námí použitý automatický software může významně zkrátit dobu analýzy a zvýšit přesnost vyšetření. Přínos takové automatizace je ve vyhodnocení velkého množství parametrů nedosažitelných při manuálním hodnocení, z nichž některé mohou být skutečně zodpovědné za vznik AKS. Účinnost a použitelnost tohoto přístupu v klinické praxi by měla být ověřena ve větších studiích.

6 ZÁVĚRY

V první části naší práce jsme se zabývali vztahem morfologických charakteristik a lipidového obsahu aterosklerotických plátů k jejich progresi. Při sledování objemu plátu neinvazivní CT koronarografií jsme nepotvrdili naši hypotézu, že tyto parametry jsou rizikovým faktorem progresu aterosklerózy. Nepozorovali jsme žádnou významnou lineární korelaci mezi morfologickými parametry a zvětšením objemu plátu, a to ani v objemu celkovém, ani v jeho jednotlivých složkách. Důvodem pro tento negativní nálezn jsou nejspíše jen malé změny plátů ve sledovaném období, pro které bylo (v kombinaci s poměrně nízkým počtem sledovaných jedinců) velmi obtížné nalézt významné korelace mezi vstupními daty z invazivních vyšetření a progresí plátů na CT vyšetření.

V druhé části práce jsme provedli detailní morfologickou analýzu aterosklerotických plátů pomocí OCT vyšetření za použití poloautomatizovaného softwaru. Následně jsme se pokusili s využitím výsledků této analýzy identifikovat obsah lipidů v aterosklerotických plátech a výsledky jsme srovnali s hodnocením obsahu lipidů detekovaných spektroskopickou metodou (NIRS). Potvrdili jsme hypotézu, že pomocí detailní morfologické analýzy s využitím OCT lze lipidový obsah aterosklerotických plátů spolehlivě detekovat. Pozorovali jsme lineární korelaci mezi morfologickými parametry fibroateromu s hodnotami lipidového indexu $\max\text{LCBI}_{4\text{mm}}$ odvozeného z NIRS. Prokázali jsme, že i přes

odlišný fyzikální princip metody lze OCT použít jako spolehlivý nástroj pro detekci plátů bohatých na lipidy bez nutnosti použít NIRS.

Naše zjištění naznačují, že detailní morfologická hodnocení aterosklerotických plátů na základě OCT a s využitím automatizované volumetrické analýzy, by mohlo v klinické praxi vést k přesnější identifikaci lipidových plátů a stratifikaci rizika koronárních příhod.

7 POUŽITÁ LITERATURA

Araki M, Yonetsu T, Kurihara O, et al. Predictors of Rapid Plaque Progression: An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1628-1638.

Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110:1226–1230.

Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960.

Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet* 2021;397:985-995.

Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:638-48.

Isidori F, Lella E, Marco V, et al. Adoption of a new automated optical coherence tomography software to obtain a lipid plaque spread-out plot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37(11):3129-3135.

Jang IK. Plaque progression slow linear or rapid stepwise? *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;314:488–500.

Kassis N, Kovarnik T, Chen Z, et al. Fibrous Cap Thickness Predicts Stable Coronary Plaque Progression: Early Clinical Validation of a Semiautomated OCT Technology. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2022;1:100400.

Kini AS, Baber U, Kovacic JC et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:21–29.

Lehman SJ, Schlett CL, Bamberg F, et al. Assessment of coronary plaque progression in coronary computed tomography angiography using a semiquantitative score. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(11):1262-70.

Liu X, Wu G, Xu C, et al. Quantitative Evaluation of Coronary Plaque Progression by Computed Tomographic Angiography. *Tex Heart Inst J* 2017;44:312-319.

Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:838-46.

Nicholls S, Puri R, Anderson T et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373–2384.

Puri R, Nicholls SJ, Ellis SG, et al. High-risk coronary atheroma: the interplay between ischemia, plaque burden, and disease progression. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1134–1140.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986;314:488–500.

Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, et al. In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques. *Atherosclerosis* 2018;275:35-42.

Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–35.

Stone GW, Maehara A, Mintz GS. The reality of vulnerable plaque detection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:902–904.

Sun S, Sonka M, Beichel RR. Graph-Based IVUS Segmentation with Efficient Computer-Aided Refinement. *IEEE Trans Med Imaging* 2013;32:1536-1549.

Tomaniak M, Hartman E, Tovar Forero MN, et al. Near-infrared spectroscopy to predict plaque progression in plaque-free artery regions. *EuroIntervention* 2022;18:253-261.

Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J* 2012;33:78–85.

Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–C18.

Waksman R, Di Mario C, Torguson R, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study. *Lancet* 2019;394(10209):1629-1637.

Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, et al. In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results of the SPECTACL study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:858-68.

8 SEZNAM PUBLIKACÍ

Publikace s IF se vztahem k tématu disertace

Kovarnik T, Chen Z, Mintz GS, Wahle A, Bayerova K, Kral A, Chval M, **Kopriva K**, Lopez J, Sonka M, Linhart A. Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. non-diabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):156. **IF 9.3**

Kopriva K, Chen Z, Mates M, Holy F, Stekla B, Vesela M, Pudil J, Chval M, Wahle A, Sonka M, Kovarnik T. The accuracy of advanced analysis of optical coherence tomography in detection of lipid-based plaque risk features. Dual-imaging study with optical coherence tomography and near infrared spectroscopy, odesláno k publikaci **IF 1,5**

Publikace bez IF se vztahem k tématu disertace

Kovárník T, Bayerová K, **Kopřiva K**. Časná detekce ICHS u diabetiků a určení typu léčby *Vnitr Lek.* 2016 Mar;62(3):210-4.

Kopřiva K, Mates M. Hodnocení koronárního postižení. *Postgraduální medicína.* 2017;19(1):6-14.

Kovárník T, **Kopřiva K**, Pudil J. Regrese koronární aterosklerózy a možnosti jejího zobrazení se zaměřením na výsledky studie GLAGOV. *Vnitr Lek.* 2018; 64(1):61-64.

Kovárník T, **Kopřiva K**. Regrese koronární aterosklerózy ve světle recentních studií. *Interv Akut Kardiol.* 2019;18(2):81-85.

Kopřiva K, Kovárník T, Mates M. Současné možnosti zobrazení vulnerabilního plátu. *Interv Akut Kardiol.* 2019;18(4):211-217.

Publikace s IF, bez vztahu k tématu disertace

Kovarnik T, Hitoshi M, Kral A, Jerabek S, Zemanek D, Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Pudil J, Vodzinska A, Branny M, Stipal R, Kala P, Mrozek J, Porzer M, Grezl T, Novobilsky K, Mendiz O, **Kopriva K**, Mates M, Chval M, Chen Z, Martasek P, Linhart A; FiGARO trial investigators. Fractional Flow Reserve Versus Instantaneous Wave-Free Ratio in Assessment of Lesion Hemodynamic Significance and Explanation of their Discrepancies. International, Multicenter and Prospective Trial: The FiGARO Study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e021490. **IF: 5,4**

Reddy VY, Petru J, Funasako M, **Kopriva K**, Hala P, Chovanec M, Janotka M, Kralovec S, Neuzil P. Coronary Arterial Spasm During Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2022;146(24):1808-1819. **IF 37,8**

Zhang C, Neuzil P, Petru J, Funasako M, Hala P, **Kopriva K**, Koruth JS, Dukkipati SR, Reddy VY. Coronary Artery Spasm During Pulsed Field vs Radiofrequency Catheter Ablation of the Mitral Isthmus. *JAMA Cardiol* 2024;9:72-77. **IF 30,2**

Jerabek S, Zemanek D, Pudil J, Bayerova K, Kral A, **Kopriva K**, Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Chen Z, Vodzinska A, Branny M, Matsuo H, Mates M, Sonka M, Kovarnik T. Endothelial dysfunction assessed by digital tonometry and discrepancy between fraction flow reserve and instantaneous wave free ratio. *Acta Cardiol.* 2020;75(4):323-328. **IF: 1,6**

Malek F, Dvorak J, Svitil J, Skalnikova V, Mates M, Kmonicek P, Formanek P, Aschermann O, **Kopriva K**, Neuzil P. Correlation of lipoprotein (a) concentration with the extent of coronary artery disease in patients on lipid lowering therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33 Suppl 2:55-9. **IF 0,6**

Publikace bez IF bez vztahu k tématu disertace

Kopřiva K, Ošřádal P, Mates M, Neuzil P. Intraaortální balonková kontrapulzace v klinické kardiologii. *Interv Akut Kardiol* 2013;12(3):130-134.

Kopřiva K, Neuzil P. Nová orální antikoagulancia v léčbě akutního koronárního syndromu. *Interv Akut Kardiol* 2015;14(1):26-30.

Kovárník T, **Kopřiva K**, Jeřábek Š. Suboptimální apozice stentu - korigovat, nebo ponechat? *Interv Akut Kardiol* 2016;15(3):135-139.

Mates M, Kmoniček P, **Kopřiva K**. Katetrizační náhrada pulmonální chlopně u dospělých pacientů. *Interv Akut Kardiol* 2018;17(1):29-33.

Kovárník T, **Kopřiva K**. Využití lékových balonů při koronárních intervencích z pohledu studie BASKET-SMALL 2. *Interv Akut Kardiol* 2019;18(3):162-164.

Mates M, Černý Š, **Kopřiva K**. Podání kangreloru po koronární intervenci bezprostředně po miniinvazivním kardiochirurgickém výkonu. *Interv Akut Kardiol* 2020;19(4):236-237.

Kovárník T, Jeřábek Š, **Kopřiva K**, Pudil J. Příčiny a možné dopady recentních negativních studií s frakční průtokovou rezervou. *Interv Akut Kardiol* 2022;21(2):101-107.